

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 8 月 18 日 (18.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/075475 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 471/04, A61K 31/4375, 31/5377, 31/541, A61P 31/12, 31/18, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001454

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 2 日 (02.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-027849 2004 年 2 月 4 日 (04.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大司 照彦 (TAISHI, Teruhiko) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 多田 幸男 (TADA, Yukio) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

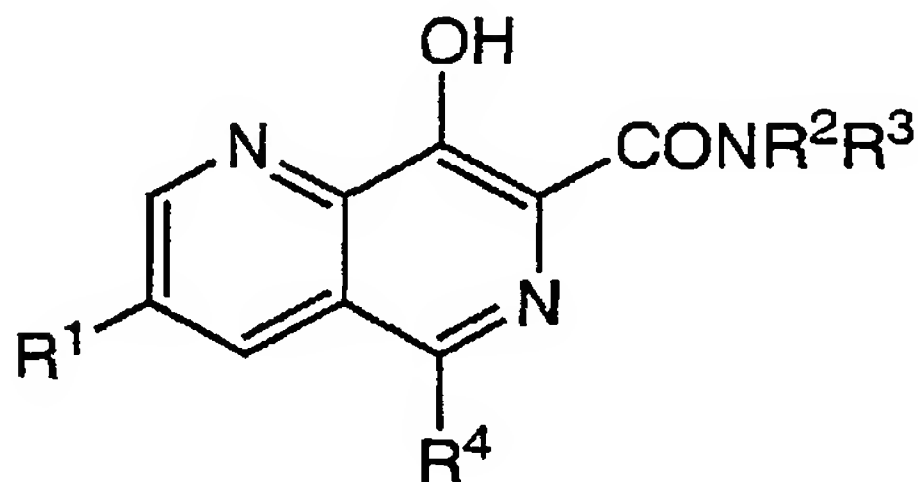
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NAPHTHYLIDINE DERIVATIVE HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: HIV インテグラーゼ阻害活性を有するナフチリジン誘導体



(I)

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a novel compound having antiviral activity, especially HIV integrase inhibitory activity; and a medicine, in particular, an anti-HIV drug, which contains the compound. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The compound is one represented by the formula (I) [wherein R<sup>1</sup> is optionally substituted aralkyl; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> each independently is hydrogen, optionally substituted alkyl, etc. (provided that the substituent(s) with which the alkyl is "optionally substituted" are noncyclic groups); and R<sup>4</sup> is hydrogen, optionally substituted carboxy, etc.] or a salt thereof.

[続葉有]

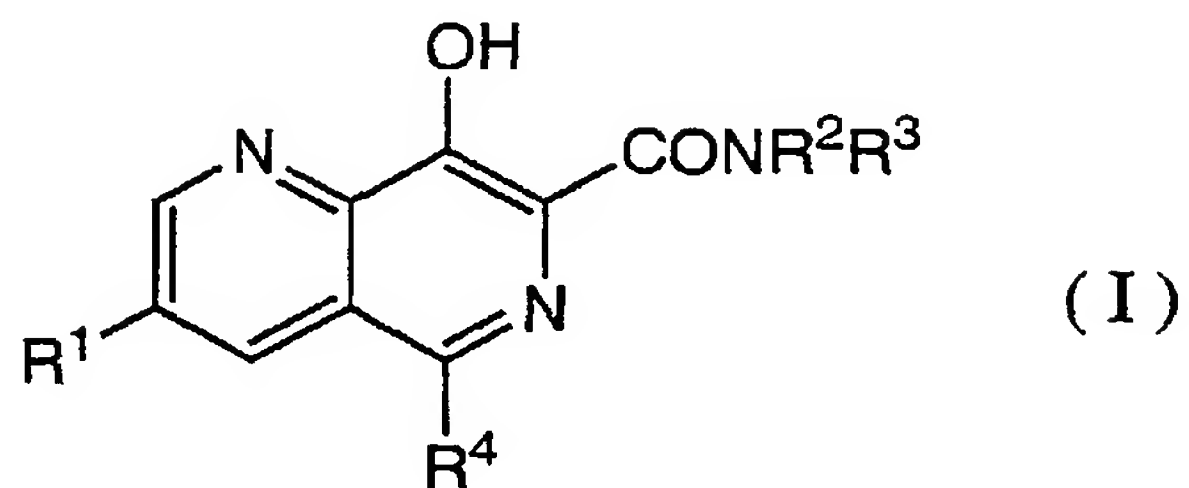
WO 2005/075475 A1



(57) 要約:

【課題】抗ウイルス作用、特にH I Vインテグラーゼ阻害活性を有する新規化合物及びそれを含有する医薬、特に抗H I V薬を提供する。

【解決手段】式：



(式中、R<sup>1</sup>は、置換されていてもよいアラルキル；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル等（但し、「置換されていてもよい」に係る各置換基は非環式基である）；R<sup>4</sup>は、水素、置換されていてもよいカルボキシ等）で示される化合物またはその塩。

## 明 細 書

## HIVインテグラーゼ阻害活性を有するナフチリジン誘導体

## 技術分野

- [0001] 本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有するナフチリジン誘導体及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬に関する。

## 背景技術

- [0002] ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus、以下HIVと略す)は、後天性免疫不全症候群(Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズ(AIDS)と略す)の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤(AZT、3TC等)とプロテアーゼ阻害剤(インディナビル等)が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている。抗HIV薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗HIV薬の開発が要望されている。

HIVインテグラーゼ阻害活性を有する化合物として、1, 6-ナフチリジン誘導体は公知である(参照:特許文献1-7)。該誘導体は、7位側鎖末端にアリールやヘテロアリール等の環状式基を有する。

また本発明化合物と構造類似の1, 6-ナフチリジン誘導体は、本出願人によって国際出願されている(参照:特許文献8)

特許文献1:WO2002/30426号

特許文献2:WO2002/30930号

特許文献3:WO2002/30931号

特許文献4:WO2002/36734号

特許文献5:WO2002/55079号

特許文献6:WO2003/77850号

特許文献7:WO2003/77857号

特許文献8:PCT/JP03/10212号

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0003] 上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

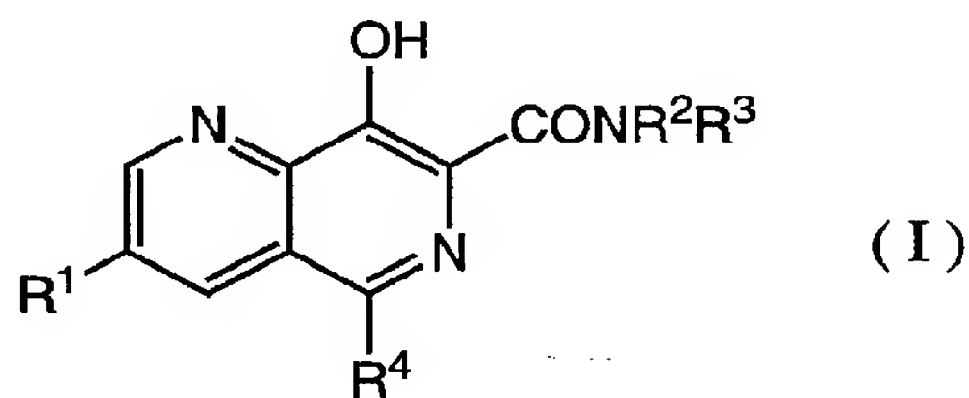
### 課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは鋭意、研究した結果、新規なナフチリジン誘導体が強いHIVインテグラーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、本発明化合物及びそれらを含む医薬が、抗ウイルス薬(例:抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1 (Human T cell leukemia virus type 1:ヒトT細胞白血病ウイルス1型)薬、抗FIV (Feline immunodeficiency virus : ネコエイズウイルス)薬、抗SIV (Simian immunodeficiency virus : サルエイズウイルス)薬)、特に抗HIV薬、抗AIDS薬、またはその関連疾患の治療薬等として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の発明に関する。

(1)式:

[化1]



(式中、

R<sup>1</sup>は、置換されていてもよいアルキル;

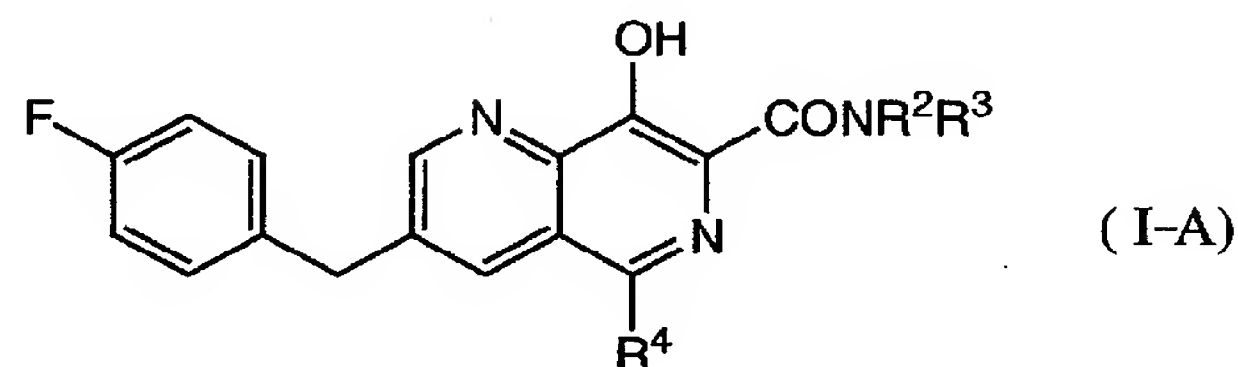
R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいア

ルコキシ(但し、「置換されていてもよい」に係る各置換基は非環式基である)；

R<sup>4</sup>は、水素、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアミノ(但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、および「置換されていてもよいアミノ」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである；)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物(但し、以下の表1に記載の化合物(I-A)を除く)。

[表1]



化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
20	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H
27	H	Me	NHMs
28	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHMs
29	H	i-Pr	NHMs
85	Me	Me	H
86	H	NHMe	H
87	H	NMe <sub>2</sub>	H
88	H	OMe	H
89	H	H	H
90	H	Me	H
91	H	Et	H
92	H	i-Pr	H
126	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
160	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> OMe
161	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
162	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
163	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOOEt
164	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
165	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCO-thiophene
180	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	Ph-CH <sub>2</sub> OH
181	H	NMe <sub>2</sub>	Ph-CH <sub>2</sub> OH

(Me = メチル； i-Pr = イソプロピル； Et = エチル； Ms = メタンスルホニル； thiophene = チオフェン； Ph = フェニル)

上記化合物(I-A)は、PCT/JP03/10212号に記載の1, 6-ナフチリジン骨格を有するアミドタイプの実施例化合物である。

(2)  $R^1$ がp-フルオロベンジルである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(3)  $R^2$ が水素;  $R^3$ が置換されていてもよいアルキル(置換基:低級アルコキシ、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、または低級アルコキシカルボニル)、または置換されていてもよいアミノ(置換基:低級アルキル)である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(4)  $R^2$ が水素;  $R^3$ が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(i\text{-Pr})$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(i\text{-Pr})$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$ または $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ である上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(5)  $R^4$ が置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルバモイル(但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいヘテロアリアルである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(6)  $R^4$ において、

「置換されていてもよいカルボキシ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、または置換されていてもよい複素環式基であり;

「置換されていてもよいホルミルアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいカルバモイルであり;

「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基が、低級アルキル、置換され



ていてもよい低級アルキル(置換基:ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、カルバモイル)、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式基低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルキニルであり;

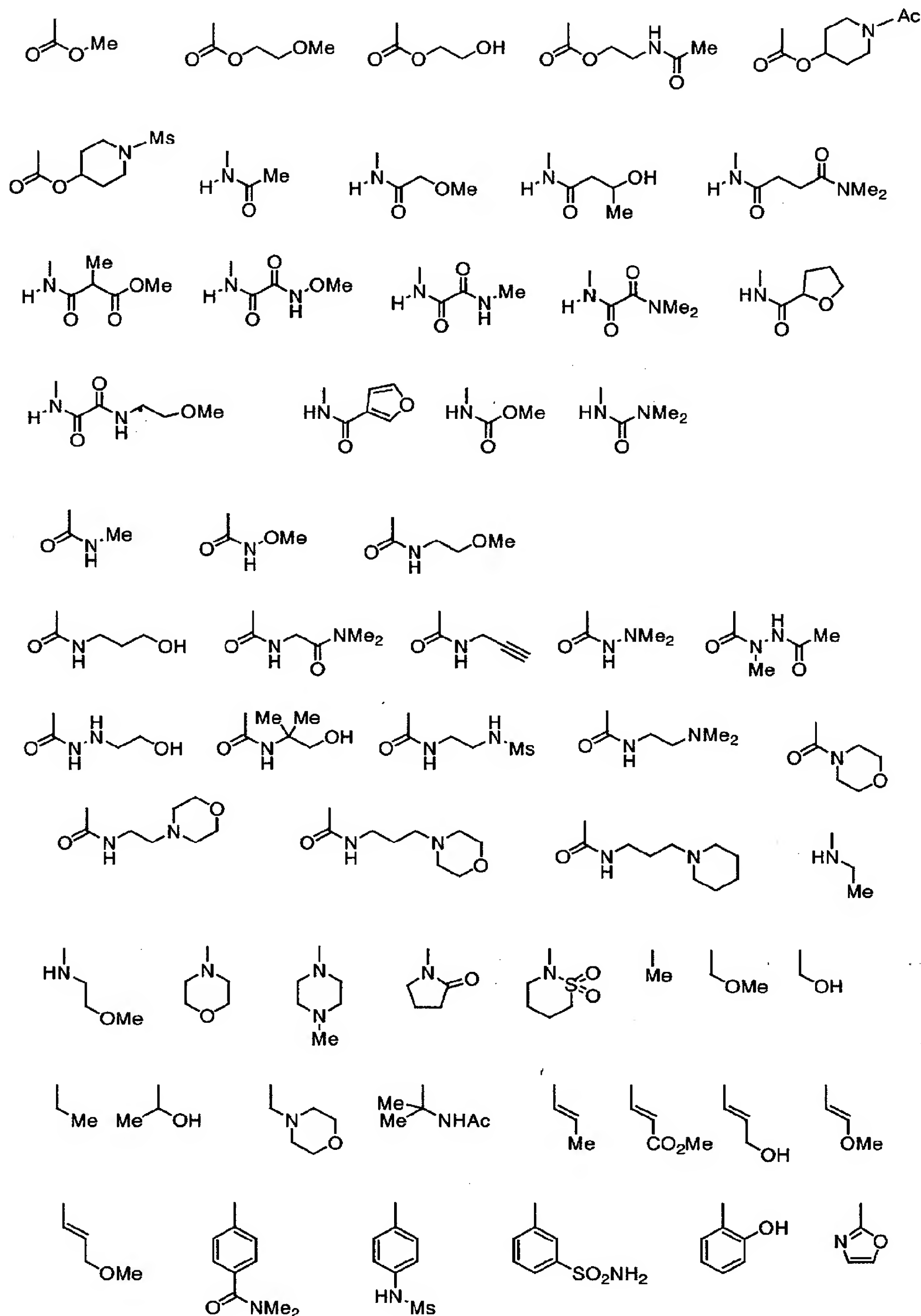
「置換されていてもよいアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよいカルバモイル低級アルキルであり;

「置換されていてもよいアルキル」または「置換されていてもよいアルケニル」における置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、または置換されていてもよいカルボキシであり;

「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」における置換基が、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル、または置換されていてもよいサルファモイルアルキルである(但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成していてもよい)、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(7)  $R^4$ が以下に示される基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化2]



(式中、Meはメチル;Acはアセチル;Msはメタンスルホニルを表わす)

(8)  $R^1$ がp-フルオロベンジル; $R^4$ が上記5記載の基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。



(9)  $R^1$ がp-フルオロベンジル;  $R^4$ が上記7記載の基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(10)  $R^1$ がp-フルオロベンジル;  $R^2$ が水素;  $R^3$ が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $R^4$ が上記7記載の基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(11) 上記1〜10のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

(12) HIVインテグラーゼ阻害剤である上記11記載の医薬組成物。

## 発明の効果

[0005] 本発明化合物は、ウイルス、特にHIVに対して、インテグラーゼ阻害活性および/または細胞増殖阻害活性を有する。よって、インテグラーゼが関与する各種疾患やウイルス感染症(例:エイズ)等の予防または治療に有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

[0006] 本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒にになって以下の意味を有する。

「アルキル」は、好ましくは炭素数1〜10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。より好ましくは、低級アルキル(炭素数1〜6個)、より好ましくは炭素数1〜4個の低級アルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2〜10個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3〜10個の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3〜6個のシクロアルキルである。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基(フェニル)及び多環芳香族炭化水素基(例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等)を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)が挙げられる。

「アラルキル」は、「アリール」が結合したアルキルを意味し、ベンジル、フェニチル、フェニルプロピル、 $\alpha$  または  $\beta$  ナフチルメチルなどが例示される。好ましくはベンジルである。

「複素環式基」は、「ヘテロサイクル」または「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも1個以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基(好ましくは5〜7員環)を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であつてもよく、不飽和であつてもよい。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1〜4個含んでいてもよい5〜8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位

置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1〜4個含んでいてもよい5〜8員の芳香環が、1〜4個の5〜8員の芳香族炭素環もしくは他の5〜8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリ

ル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「複素環」は、上記同様の環が例示される。

各基が置換基を有する場合、該置換基は以下の置換基群Bから選択される同一又は異なる1〜4個の置換基であり得る。

置換基群B: ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、置換されていてもよいアルケニル(例えば、ビニル)、置換されていてもよいアルキニル(例えば、エチニル)、ヒドロキシ低級アルキル、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロペニル)、置換されていてもよいアルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ(例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルケニルアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナ

ト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、ヒドロキシアルキルチオ、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、低級アルキルカルボニル(例:アセチル等))、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ、イミノ、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $\text{COCONH}_2$ 、 $\text{CSNH}_2$ 、低級アルキルで置換されていてもよいチオカルボニル、シアノ低級アルキルカルボニル、シアノ低級アルケニル、低級アルケニルアミノカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニル、置換低級アルキル(置換基:CN、=O、および/または=NH)、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル、および置換されていてもよいサルファモイルアルキル。

(より好ましい態様)

$\text{R}^1$ は置換されていてもよいアラキルであり、好ましくは置換されていてもよいベンジルである。該置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ(置換基の例:低級アルキル)、低級アルキル、および低級アルコキシなどから選択される1またはそれ以上の置換基が例示され、好ましくはハロゲンである。 $\text{R}^1$ はより好ましくは少なくともハロゲンで置換されていてもよいベンジルであり、さらに好ましくは4-F-ベンジルである。

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシである。好ましくは $\text{R}^2$ が水素; $\text{R}^3$ が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシである。さらに好ましくは、 $\text{R}^3$ が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアミノである。

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ における「置換されていてもよい」に係る各置換基は、非環式基である。



該非環式基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ、置換アミノ(例:ホルミルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノチオカルボニルアミノ)、低級アルキルアミノ低級アルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、CN、SO<sub>3</sub>H、低級アルキルチオ、低級アルキルチオ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキルチオ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、COCONH<sub>2</sub>、CSNH<sub>2</sub>、低級アルキルで置換されていてもよいチオカルボニル、シアノ低級アルキルカルボニル、シアノ低級アルケニル、ホルミル、低級アルケニルアミノカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニルアミノ、置換低級アルキル(置換基の例:CN、=O、=NH、OH)、置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>などからなる群選択される、1または2以上の同一または異なる基が例示される。

より好ましくは、R<sup>2</sup>が水素、R<sup>3</sup>が置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいアミノである。R<sup>3</sup>は好ましくは、低級アルコキシ(例:OCH<sub>3</sub>)、CN、モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいアミノ(例:NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、OH、カルボキシ、および低級アルコキシカルボニル(例:COOCH<sub>3</sub>)からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル(好ましくはC1〜C6、より好ましくはC2〜C4アルキル)である。より好ましくは、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(i-Pr)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(i-Pr)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Et)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)COOCH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。該「置換されていてもよいアミノ」は好ましくは、1または2個の低級アルキルで置換されたアミノ(例:N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)である。

R<sup>4</sup>は、水素、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアミノ(但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」および「置換され



ていてもよいアミノ」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである。

R<sup>4</sup>における「置換されていてもよい」に係る各置換基は、非環式基、環式基、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニルなどのいずれでもよい。該環式基としては、置換されていてもよい飽和もしくは不飽和の炭素環または複素環(例:アリール(例:フェニル)またはヘテロアリール)である。該非環式基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、アミノ、置換アミノ(例:ホルミルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノチオカルボニルアミノ)、低級アルキルアミノ低級アルキル、ハロゲン、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、CN、SO<sub>3</sub>H、低級アルキルチオ、低級アルキルチオ低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキルチオ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、COCONH<sub>2</sub>、CSNH<sub>2</sub>、低級アルキルで置換されていてもよいチオカルボニル、シアノ低級アルキルカルボニル、シアノ低級アルケニル、ホルミル、低級アルケニルアミノカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニル、低級アルケニルアミノチオカルボニルアミノ、置換低級アルキル(置換基の例:CN、=O、=NH、OH)、置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン化低級アルキル、ハロゲン化低級アルコキシ、NO<sub>2</sub>などからなる群選択される、1または2以上の同一または異なる基が例示される。

R<sup>4</sup>は好ましくは、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル(但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されてい

でもよいヘテロアリールである。

$R^4$ はより好ましくは、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル(但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアルケニルである。

$R^4$ の「置換されていてもよいカルボキシ」とは、 $-\text{COOR}$  (Rは水素または置換基)を意味し、該Rは好ましくは、低級アルキル(例: $\text{CH}_3$ )、ヒドロキシ低級アルキル(例: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )、低級アルコキシ低級アルキル(例: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、置換されていてもよいアミノ低級アルキル(置換基の例:低級アルカノイル(例:アセチル); 具体例: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$ )、もしくは置換されていてもよい複素環式基(例:置換されていてもよいピペリジル(置換基の例:低級アルキルカルボニル(例:アセチル)、低級アルキルスルホニル(例:メタンスルホニル)))である。

$R^4$ の「置換されていてもよいホルミルアミノ」とは、1または2個の水素が置換されていてもよい「 $-\text{NHCOH}$ 」を意味し、置換基は好ましくは、低級アルキル(例: $\text{CH}_3$ )、ヒドロキシ低級アルキル(例: $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ )、低級アルコキシ低級アルキル(例: $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル(置換基の例:低級アルキル; 具体例: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ )、置換されていてもよい低級アルコキシ(例: $\text{OCH}_3$ )、置換されていてもよいアミノ(例: $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )、置換されていてもよい複素環式基(例:フラン、テトラヒドロフラン)、低級アルコキシカルボニル低級アルキル(例: $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$ )、および置換されていてもよいカルバモイル(置換基の例:低級アルコキシ(例: $\text{OCH}_3$ )、低級アルキル(例: $\text{CH}_3$ )、低級アルキルアミノ(例: $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )、低級アルコキシ低級アルキル)から選択される。

$R^4$ の「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基は好ましくは、1) 低級アルキル(例: $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、2) 置換されていてもよい低級アルキル(置換基:ヒドロキシ、低級アルコキシ(例: $\text{OCH}_3$ )、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアミノ(例: $\text{NHMe}$ )、置換されていてもよい低級アルコキシ、カルバモイル、アリーロキシ)、3) シクロアルキル、4) シクロアルキル低級アルキル、5) 置換されていてもよい複素環式基(置換基:ハロゲン、OH、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキル)

ルアミノ、オキソ；複素環の例：チオフェン、ピラゾリジン、モルホリノ、フラン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、チアゾール、ピロリジン)、6)置換されていてもよい複素環式基低級アルキル(置換基：ハロゲン、OH、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、オキソ；複素環の例：5)と同じ)、7)置換されていてもよいアリール(置換基の例：ハロゲン、OH、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ)、8)置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル(置換基の例：ハロゲン、OH、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ)、9)置換されていてもよいアラルキル(置換基の例：ハロゲン、OH、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ)、10)置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル(例： $\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ )、11)置換されていてもよい低級アルコキシ(例： $\text{OCH}_3$ )、12)置換されていてもよいアミノ(例： $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCOCH}_3$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )、13)置換されていてもよいアルケニル、14)置換されていてもよいアルキニル(例： $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ )である。

$\text{R}^4$ の「置換されていてもよいアミノ」の置換基は好ましくは、低級アルキル(例： $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル(例： $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキルが例示される。

$\text{R}^4$ の「置換されていてもよいアルキル」または「置換されていてもよいアルケニル」における置換基は好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい複素環式基(例：モルホリノ)、置換されていてもよい低級アルコキシ(例： $\text{OCH}_3$ )、置換されていてもよいアミノ(置換基の例：低級アルキル、低級アルキルカルボニル(例： $\text{COCH}_3$ ))、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルボキシ(例：低級アルコキシカルボニル)である。より好ましくは、ヒドロキシ、低級アルコキシ(例： $\text{OCH}_3$ )である。

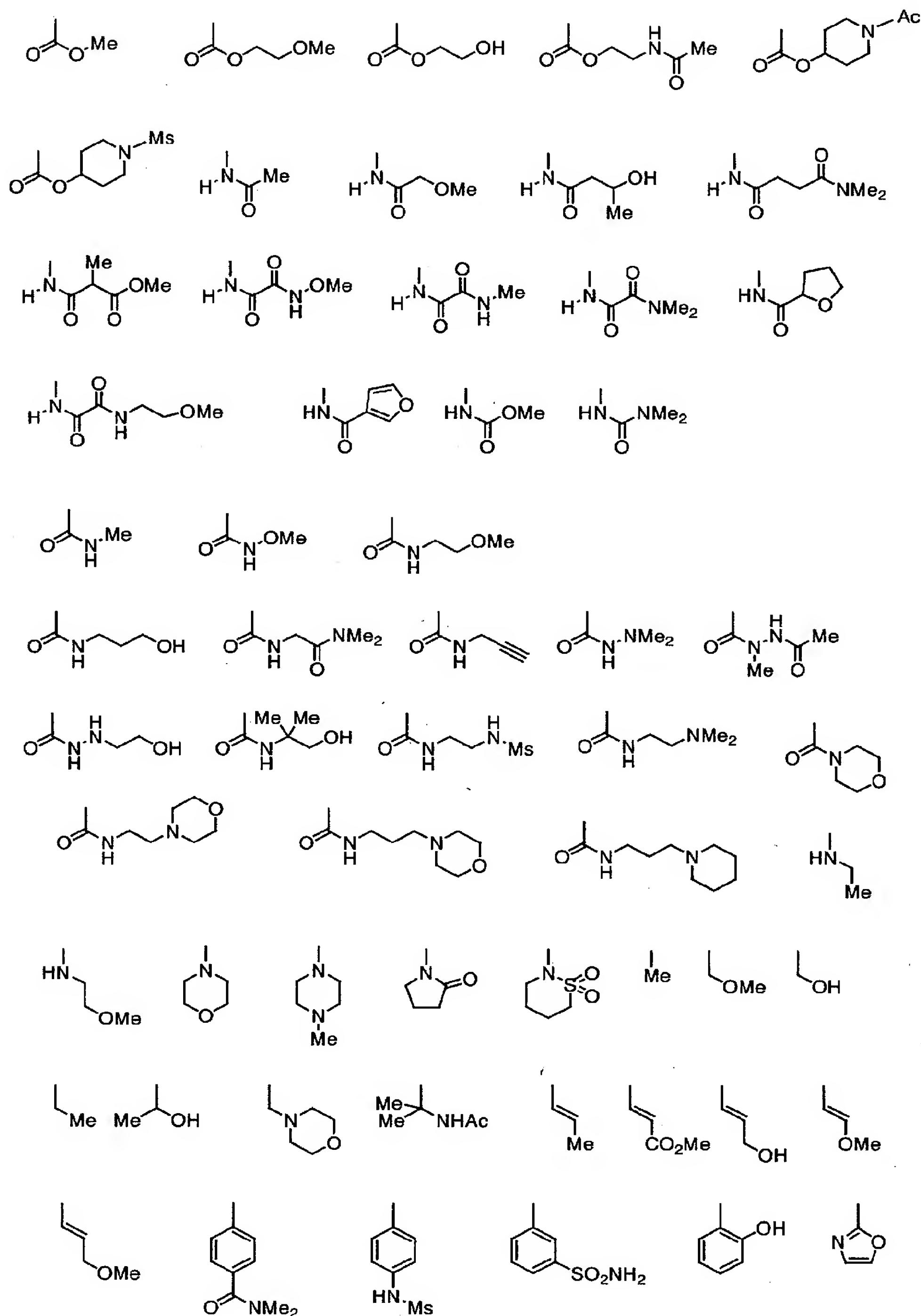
$\text{R}^4$ の「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」における置換基は好ましくは、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換され

ていてもよいアミノ(例:NHMs)、置換されていてもよいカルバモイル(例:CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル(例:SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、または置換されていてもよいサルファモイルアルキルである

上記「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」において、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成していてもよい。該N原子含有複素環は、好ましくは5〜8員の芳香族環または脂肪族環であり、該環にはさらにN、O、S、SO<sub>2</sub>等が介在していてもよい。より好ましくはモルホリン、ピペラジンが例示される。該複素環は、オキソ、低級アルキル(例:メチル)などで置換されていてもよい。

[0007] R<sup>4</sup>はさらに好ましくは、例えば以下に示す基や、実施例B-30に記載の各化合物におけるR<sup>4</sup>に対応する置換基である。

[化3]



[0008] 化合物(I)において好ましくは、 $R^1$ が置換されていてもよいアルキルであり、より好ましくは置換されていてもよいベンジル、特に好ましくは、少なくともハロゲンで置換されていてもよいベンジル(例: 4-F-ベンジル)であり; $R^2$ が水素; $R^3$ が置換されていてもよいベンジル(例: 4-F-ベンジル)であり;

もよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシ、より好ましくは、低級アルコキシ(例: $\text{OCH}_3$ )、 $\text{C}_2\text{N}$ 、モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいアミノ(例: $\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )、 $\text{OH}$ 、カルボキシ、および低級アルコキシカルボニル(例: $\text{COOCH}_3$ )からなる群から選択される置換基で置換されていてもよい低級アルキル(好ましくは $\text{C}_1$ – $\text{C}_6$ 、より好ましくは $\text{C}_2$ – $\text{C}_4$ アルキル)であり、かつ $\text{R}^3$ の「置換されていてもよい」に係る各置換基は、好ましくは前記の非環式基であり、 $\text{R}^3$ はより好ましくは、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{i-Pr})$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$  または  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$  であり; $\text{R}^4$ は好ましくは、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル(但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールである。

本発明は、化合物(I)の製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物も提供する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩;トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩;N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩;ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩;テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩;アルギニン塩



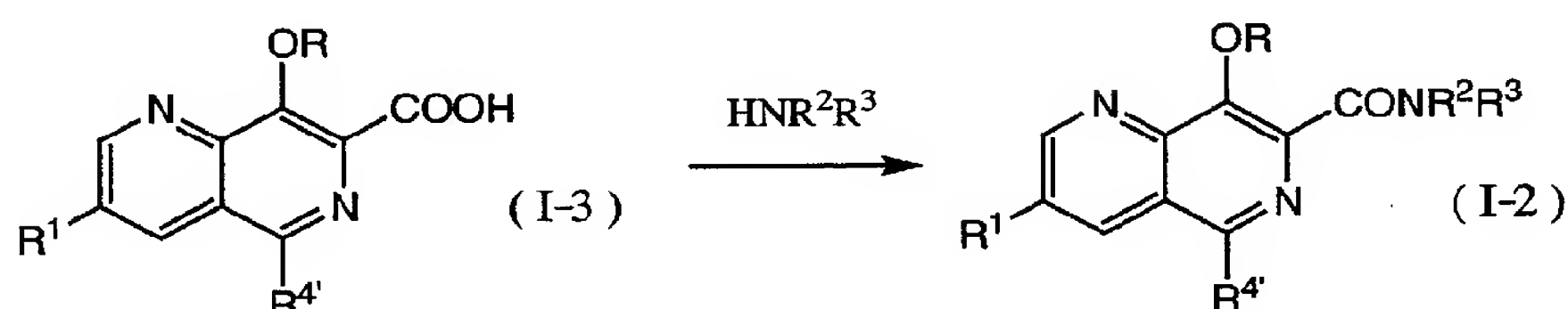
、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

本発明化合物の溶媒和物としては、アルコール和物や水和物等が挙げられる。

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン骨格は、好ましくは後記実施例A-1記載の方法またはそれに準じて構築される。その後、当業者に周知の方法に従い、5位や7位の側鎖の修飾、8位水酸基の保護基の脱保護反応等を行えばよい。

[0009] (1) 7位アミド基の形成

[化4]



(Rは水素またはヒドロキシ保護基； $\text{R}^{4'}$ は $\text{R}^4$ または脱離基(例：ハロゲン))

化合物(I-3)をアミド化して化合物(I-2)を製造する。本工程は、好ましくはアミン類( $\text{HNR}^2\text{R}^3$ )を縮合剤の存在下、溶媒中で反応させることにより行うことができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

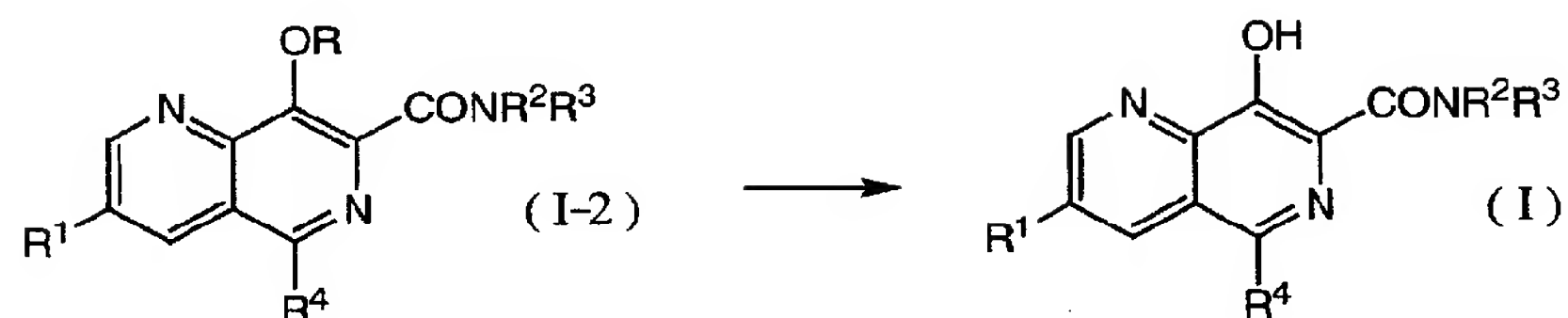
反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等が好ましい。

なお上記反応で $\text{R}^{4'}$ 部分がハロゲン等の脱離基である場合は、7位アミド化後、後記(3)の方法に準じて該脱離基をカルボキシ、カルボキシエステル、置換アミノ等の

R<sup>4</sup>に変換してもよい。

[0010] (2) 8位水酸基の保護基の脱保護

[化5]



(Rはヒドロキシ保護基)

化合物(I-2)を脱保護して化合物(I)を製造する。

本工程は、トリアルキルシリルハライド及び沃化アルカリ金属の存在下、反応溶媒中で加熱することにより行うことができる。

トリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロライド等を使用することができる。

沃化アルカリ金属としては、例えば、NaI、KIを使用することができる。

反応温度としては、室温〜100℃、好ましくは70〜90℃である。

反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。

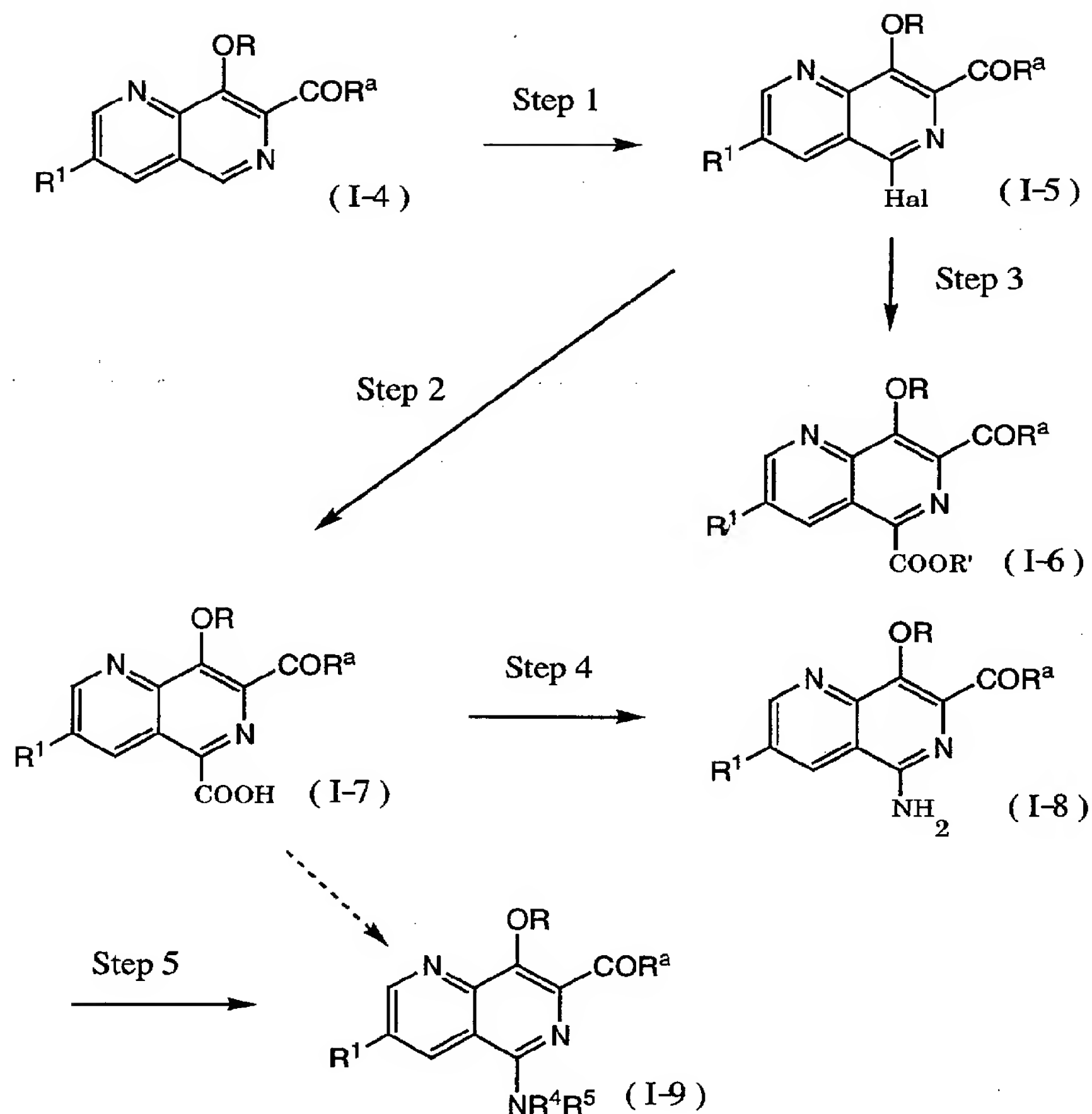
本工程は、臭化水素／酢酸を使用し、加熱下で行うこともできる。

臭化水素／酢酸としては、47%臭化水素／酢酸が好ましい。

本工程はさらに、0℃〜室温でBBr<sub>3</sub>を使用するか、あるいは150〜220℃でピリジニウムクロリドを使用しても行える。またトリフルオロ酢酸で処理しても脱保護可能である。

[0011] (3) 5位置換アミノ基の導入

[化6]



(Rは水素またはヒドロキシ保護基;  $R^a$ はOH、エステル残基(例:低級アルコキシ)、または $NR^2R^3$ )

#### (第1工程)

化合物(I-4)を、好ましくは酢酸溶媒中、酢酸ナトリウム等の存在下で、ハロゲン(例:臭素)と反応させることにより、化合物(I-5)を得る。反応温度は通常約0℃～100℃、好ましくは約20℃～30℃である。

#### (第2工程)

化合物(I-5)を一酸化炭素導入反応に付して化合物(I-7)を得る。好ましくは化合物(I-5)をジメチルスルホキシド等の溶媒中、酢酸パラジウム(II)、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トリエチルアミン、および水の存在下、一酸化炭素と反応させることにより行うことができる。反応温度は通常室温～100℃、好ましくは室温である。

(第3工程)

化合物(I-5)を第2工程に準じて一酸化炭素導入反応に付して化合物(I-6)を得る。この場合、R'部分を有するアルコールなどを共存させればよい。

(第4工程)

化合物(I-7)を好ましくはジメチルホルムアミド等の溶媒中、ジフェニルリン酸アジドおよびトリエチルアミンで処理することにより、化合物(I-8)を得る。反応温度は通常約70℃～80℃である。

(第5工程)

化合物(I-8)をN-アルキル化、N-アシル化、N-スルホニル化等することにより化合物(I-9)を得る。反応温度は通常約0℃～100℃、好ましくは約0℃～室温である。なお化合物(I-7)をアミド化することにより化合物(I-9)を得ることもできる。

Rで示されるヒドロキシ保護基としては、例えば炭素数1～8のアルキル(メチル、メキシメチル、エチル、エトキシメチル、ヨードエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、エトキシエチル、メチルチオエチル、メタンスルホニルエチル、トリクロロエチル、t-ブチルなど)、炭素数3～8のアルケニル(プロペニル、アリル、イソプレニル、ヘキセニル、フェニルプロペニル、ジメチルヘキセニルなど)、炭素数7～19のアラルキル(ベンジル、メチルベンジル、ジメチルベンジル、メキシベンジル、エトキシベンジル、ニトロベンジル、アミノベンジル、ジフェニルメチル、フェニルエチル、トリチル、ジ-t-ブチルヒドロキシベンジル、フタリジル、フェナシルなど)、炭素数6～12のアリール(フェニル、トルイル、ジイソプロピルフェニル、キシリル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、インダニルなど)、炭素数1～12のアミノ基(アセトンオキシム、アセトフェノンオキシム、アセトアルドキシム、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなどとエステルを形成する基)、炭素数3～12の炭化水素化シリル(トリメチルシリル、ジメチルメキシシリル、t-ブチルジメチルシリルなど)、炭素数3～12の炭化水素化スタニル(トリメチルスタニルなど)などが例示される。

上記方法により得られる本発明化合物は、さらに当業者に周知の方法により化学修飾し得る。また各反応の原料として、所望により塩または反応性誘導体を使用してもよい。さらに各反応に際して官能基(例:アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ)が存在する場合

合には、あらかじめ保護しておいてもよい。

[0012] 本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等)に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておくこと、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈

剤とともに組み合わせる(例えば混合する)ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(液体媒質中の固体)、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1〜約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体



中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg〜3000mg、好ましくは、約0.1mg〜1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg〜1000mg、好ましくは、約0.05mg〜500mgを投与する。

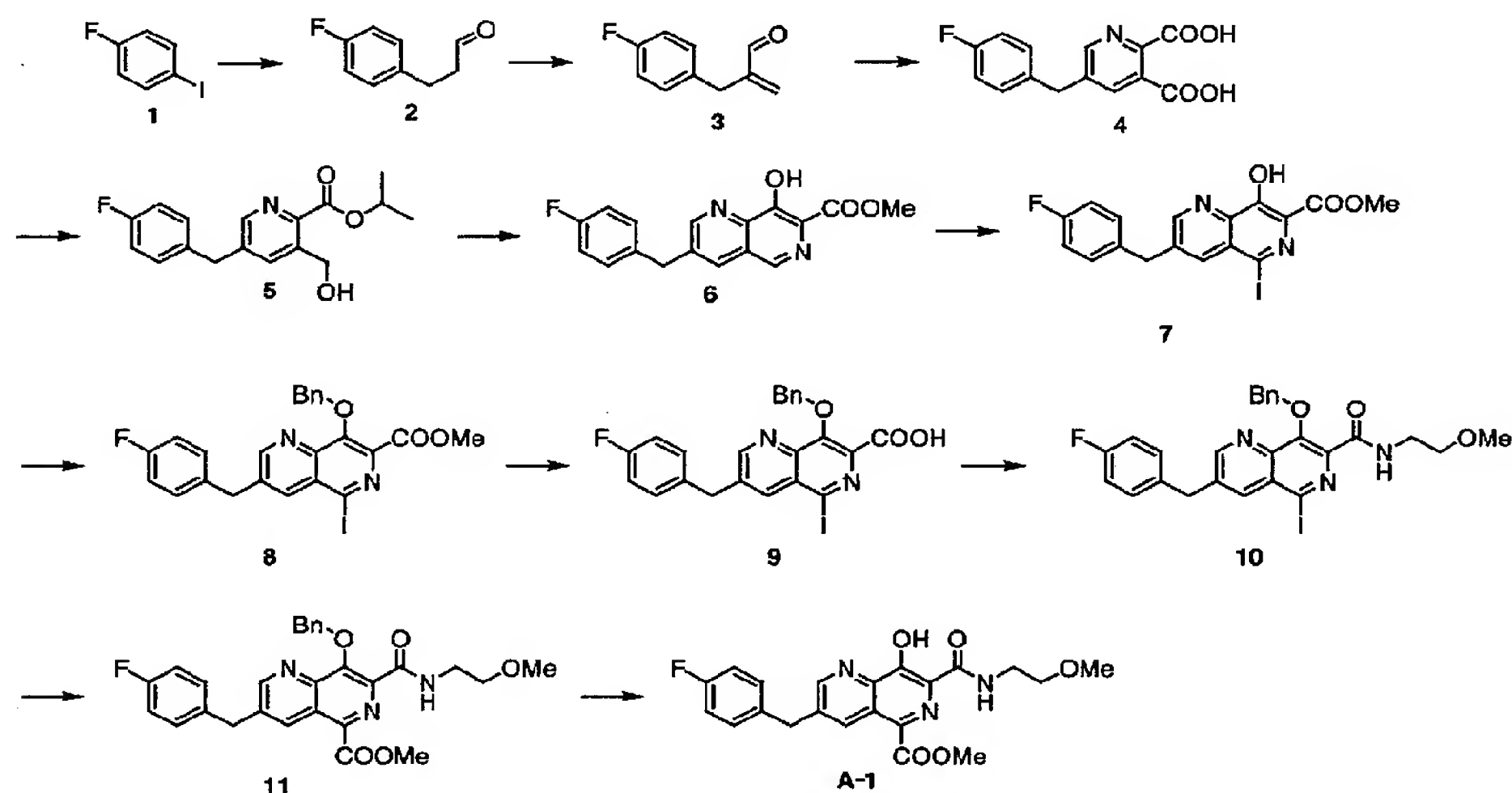
## 実施例

[0013] (略号)

Me=メチル; Bn=ベンジル; Bz=ベンゾイル; Boc=tert-ブトキシカルボニル; Cbz=ベンジルオキシカルボニル; DMSO=ジメチルスルホキシド

## 実施例A-1

[化7]



A-1. 3-(4-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸メチル

1) 文献(Chem. Commun., 1984, 1287)記載の方法に準じて、4-フルオロヨードベンゼン(50 g, 225 mmol)とアリルアルコール(23 ml, 337 mmol)を酢酸パラジウム存在下

、Heck反応に付し、減圧蒸留(94-96°C, 7mmHg)によって3-(4-フルオロフェニル)プロピオナール2(27.5 g)を収率80%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.73-2.79(2H, m), 2.93(2H, t, J=7.4Hz), 6.94-7.00(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 9.81(1H, t, J=1.2Hz).

2) 上記化合物2(53 g, 348 mmol)を37%ホルマリン(31.2 ml)と、ジエチルアミン塩酸塩(38.3 g)中で、110°C1時間加熱した後、エーテルを加え、3回水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧蒸留(101-103°C, 8mmHg)によって、2-(4-フルオロベンジル)-2-プロペナール3(45.3 g)を収率79%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.54(2H, s), 6.07(1H, d, J=0.6Hz), 6.11(1H, t, J=1.4Hz), 6.94-7.01(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 9.59(1H, s).

3) 文献(特開昭64-16764)記載の方法に準じて、上記化合物3(253g, 1.54 mol)と、文献(Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 3236.)既知化合物2-アミノブタンジカルボン酸ジエチルエステル(240 g, 1.28 mol)を反応させた後、水酸化ナトリウム(154g, 3.85 mol)水溶液(600 ml)でアルカリ加水分解して、2-(4-フルオロベンジル)ピリジン-2,3-ジカルボン酸4(150 g)を収率43%で得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.09(2H, s), 7.11-7.18(2H, m), 7.32-7.38(2H, m), 8.05(1H, d, J=2.0Hz), 8.68(1H, d, J=2.0Hz), 13.50(2H, br s).

4) 上記化合物4(120 g, 466 mmol)を無水酢酸中、120°Cで2時間加熱後、溶媒を留去し、得られた酸無水物を文献(J. Med. Chem., 1989, 32, 827.)記載の方法に準じて、加イソプロピルアルコール分解、続く酸塩化物の還元によって5-(4-フルオロベンジル)-3-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸イソプロピルエステル5(32.1 g)を収率35%で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45(6H, d, J=6.2Hz), 3.63(1H, br s), 4.01(2H, s), 4.76(2H, s), 5.34(1H, sep, J=6.2Hz), 6.69-7.03(2H, m), 7.00-7.15(2H, m), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 8.54(1H, d, J=2.1Hz).

5) 上記化合物5(59.0 g, 195 mmol)を文献(WO02/30930)記載の方法に準じて、N-トシルグリシンメチルエステルと光延反応に付した後、1Mナトリウムメトキシドで閉環させ、3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチ

ルエステル6 (50.3 g)を収率83%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.13(3H, s), 4.23(2H, s), 7.02–7.08(2H, m), 7.17–7.23(2H, m), 7.97(1H, m), 8.77(1H, s), 9.08(1H, d, J=2.1Hz), 11.77(1H, s).

6) 上記化合物6 (3.56 g, 11.4 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (200 ml) に、N-ヨードスクシンイミド (3.06 g, 13.6 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に、クロロホルムを加え、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル7 (4.97 g) を収率99%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.10(3H, s), 4.27(2H, s), 7.03–7.09(2H, m), 7.18–7.23(2H, m), 8.10(1H, m), 8.99(1H, d, J=1.8Hz), 11.76(1H, s).

7) 上記化合物7 (8.76 g, 20 mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液 (80 ml) に、DBU (4.48 ml, 30 mmol) と臭化ベンジル (3.56 ml, 30 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に、0.5Mクエン酸水溶液、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル8 (7.64 g) を収率72%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.94(3H, s), 4.26(2H, s), 5.54(2H, s), 7.03–7.09(2H, m), 7.19–7.26(2H, m), 7.32–7.41(3H, m), 7.55–7.57(2H, m), 8.13(1H, m), 8.97(1H, d, J=2.1Hz).

8) 上記化合物8 (20.0g, 37.86mmol) にテトラヒドロフラン (100ml) 及びメタノール (100ml) を加え懸濁し、室温攪拌下、2N水酸化ナトリウム水溶液 (24.6ml, 49.2mmol) を加え入れ攪拌を続けた。4時間後、2N塩酸 (24.6ml, 49.2mmol) を加え入れた後、反応液を減圧濃縮しクロロホルム (150ml) と水 (150ml) を加え振とう分液し飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。残渣 (20.8g) にジイソプロピルエーテル (80ml) とn-ヘキサン (80ml) を加え水浴上で加温し結晶化後、濾取しジイソプロピ

ルエーテル:n-ヘキサン(1:1)で洗浄し、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸9(19.41g, 99.7%)の収率で得た。

融点:132-134°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.28(2H, s), 5.69(2H, s), 7.05-7.11(2H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.31-7.39(3H, m), 7.59-7.62(2H, m), 8.13-8.14(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 10.80(1H, brs).

9) 上記化合物9(7.0g, 13.6mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(208mg, 1.36mmol)にジクロルメタン(75ml)を加え懸濁し窒素気流中、氷冷攪拌下、2-メトキシエチルアミン(1.42ml, 16.3mmol)を加え続いて1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロライド(3.13g, 16.3mmol)を加え入れ、30分後に室温攪拌を行った。3時間後、反応液を減圧留去し残渣(12g)に酢酸エチル(150ml)及び水(100ml)を加え溶解し、2N塩酸水溶液(5.7ml, 11.4mmol)を加え振とう分液して水洗1回更に塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。得られた残渣(7.97g)にメタノール(5ml)を加え溶解し、加温下、ジイソプロピルエーテル(35ml)を少しずつ加え室温放置後、濾取しジイソプロピルエーテルで洗浄し10(6.31g, 81.1%)を得た。又、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し更に8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-ヨード[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミド10(437mg, 5.6%)を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.38(3H, s), 3.56-3.59(2H, m), 3.64-3.70(2H, m), 4.25(2H, s), 5.52(2H, s), 7.03-7.10(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.31-7.39(3H, m), 7.64-7.66(2H, m), 7.98(1H, m), 8.09-8.10(1H, m), 8.97(1H, d, J=2.1Hz).

10) 上記化合物10(400mg, 0.7mmol)及びパラジウムアセテート(8mg, 0.035mmol)をジメチルホルムアミド(11ml)に溶解し、メタノール(0.29ml, 7.16mmol)続いてトリエチルアミン(0.30ml, 2.15mmol)を加えてから反応容器内を一酸化炭素で3回脱気置換を繰り返して実施後、一酸化炭素存在下、室温攪拌を行った。6時間後、反応混合物に酢酸エチル(40ml)、水(30ml)、10%クエン酸(4ml)を加え、振とう分液し水層を更に酢酸エチルで1回抽出後、酢酸エチル層を水洗2回行い硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去した。得られた残渣(0.38g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し結晶性8-ベンジ

ロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸メチルエステル11(296mg, 84.1%)を得た。

融点: 94°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.37(3H, s), 3.56-3.59(2H, m), 3.65-3.71(2H, m), 4.04(3H, s), 4.22(2H, s), 5.67(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.30-7.39(3H, m), 7.61-7.64(2H, m), 8.08(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.10(1H, m).

11) 上記化合物11(293mg, 0.583mmol)にトリフルオロ酢酸(2.9ml)を加え溶解し室温放置した。1.5時間後、反応液を減圧留去し残渣にトルエンを加え再び留去した。得られた残渣にクロロフォルムを加え溶解し氷水中に注入し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2ml)を加え振とうしpH8.60とし、その後10%クエン酸水溶液(2.5ml)を加え入れ、振とうしpH5.36とし分液した後、水洗1回を行い硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去し得られた残渣をアセトニージエチルエーテルから再結晶し、A-1(174mg, 72.5%)を得た。

融点: 168-169°C

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>として

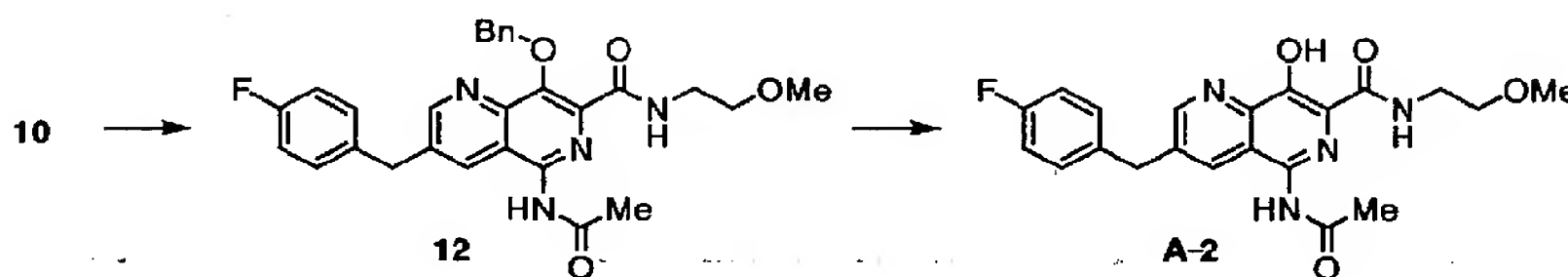
計算値(%): C, 61.01; H, 4.88; F, 4.60; N, 10.16.

分析値(%): C, 61.15; H, 4.76; F, 4.44; N, 10.26.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.44(3H, s), 3.62-3.66(2H, m), 3.70-3.76(2H, m), 4.02(3H, s), 4.22(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 8.34(1H, m), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 13.88(1H, brs).

#### [0014] 実施例A-2

[化8]



A-2. 5-アセチルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 2-メトキシエチルアミド

1) 10(571mg, 1mmol) 及び酢酸アミド(89mg, 1.5mmol) にジオキサン(12ml)を加え溶

解し、窒素気流中、室温攪拌下、炭酸セシウム(488mg, 1.5mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンセン(88mg, 0.152mmol)更に酢酸パラジウム(24mg, 0.107mmol)を加え入れ、70℃油浴中で5時間加熱攪拌を行った。混合物に酢酸エチル、水及び塩化アンモニウム水溶液を加え抽出し、塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを行った後、アセトン-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、5-アセチルアミノ-8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミド 12(245mg, 80.9%)を無色結晶で得た。

融点: 147-149℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.31(3H, brs), 3.28(3H, s), 3.46(2H, t, J=5.1Hz), 3.58(2H, t, J=5.1Hz), 4.21(2H, s), 5.53(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.36-7.39(3H, m), 7.57-7.59(2H, m), 8.12(1H, brs), 8.20(1H, m), 8.46(1H, brs), 9.00(1H, d, J=1.8Hz).

2) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物10(390mg, 0.776 mmol)からA-2(271mg)を85%の収率で得た。

融点: 216-217℃

元素分析: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 (%): C, 61.16; H, 5.13; F, 4.61; N, 13.59.

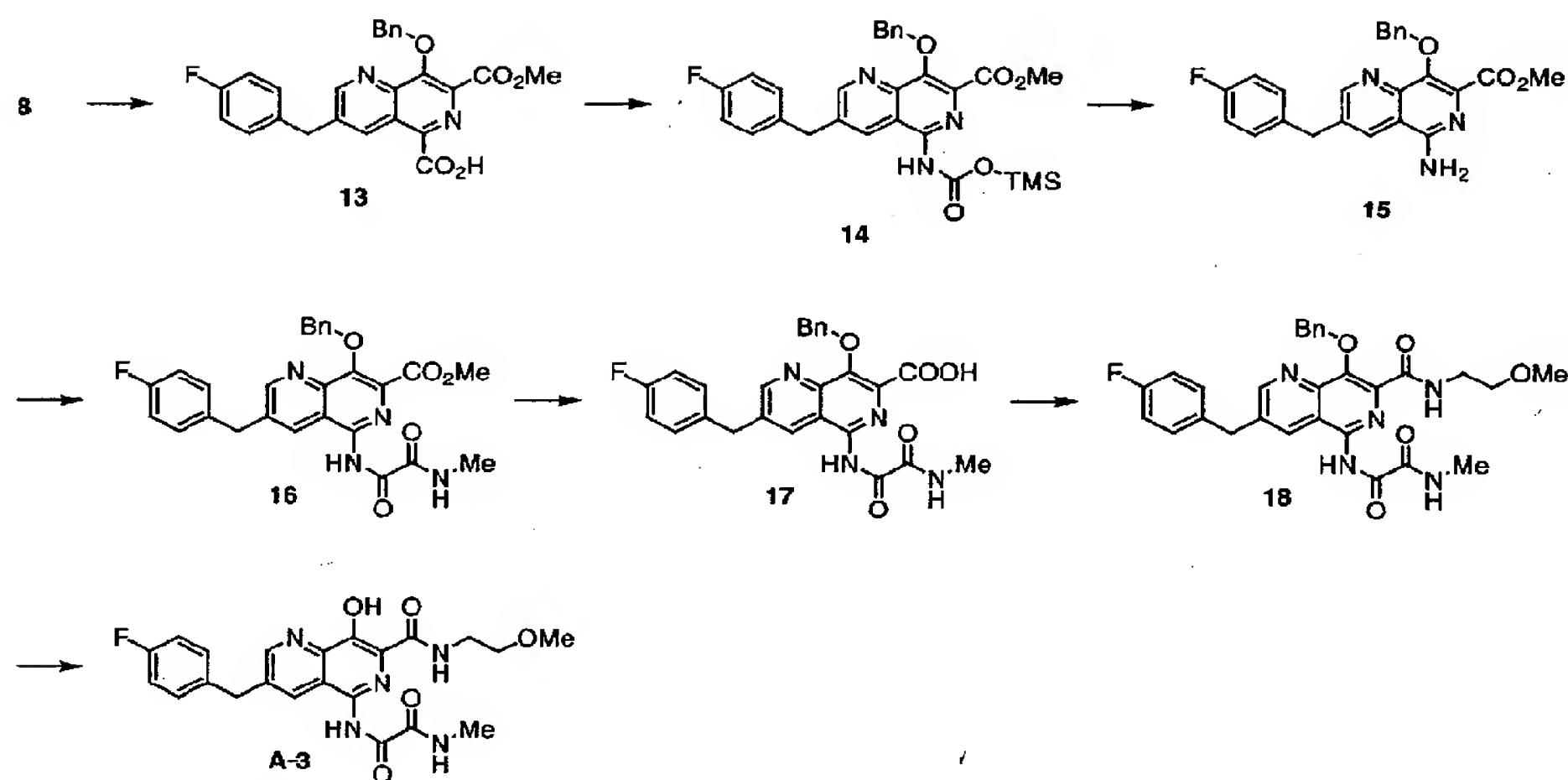
分析値 (%): C, 61.06; H, 5.17; F, 4.38; N, 13.43.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.30(3H, brs), 3.43(3H, s), 3.59-3.63(2H, m), 3.66-3.72(2H, m), 4.20(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.67(1H, brs), 7.97(1H, brs), 8.06(1H, m), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 13.21(1H, brs).

[0015] 実施例 A-3

[化9]





A-3. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド

1) 実施例A-1の10)の方法に準じて上記化合物8 (30g, 56.8 mmol) から8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)[1, 6]ナフチリジン-5,7-ジカルボン酸 7-メチルエステル13 (21.1 g)を83%の収率で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.77 (2H, s), 7.04 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 7.51-7.42 (2H, m), 9.07 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.74 (1H, m), 11.4 (1H, s).

2) 上記化合物13 (9.49 g, 21.3 mmol)、ジフェニルリン酸アジド (5.72 ml, 25.5 mmol)、トリエチルアミン (4.14 ml, 29.7 mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール (4.26 ml, 29.7 mmol) のテトラヒドロフラン (95 ml) 溶液を、窒素気流下3時間加熱還流した。室温に戻した反応液に10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して化合物14の粗生成物を (14.31 g) 油状物質として得た。このものは精製することなく次の反応に用いた。

3) 上記化合物14の粗生成物 (14.31 g) のテトラヒドロフラン (95 ml) 溶液に1Mフッ化テトラブチルアンモニウム-テトラヒドロフラン溶液 (32 ml) とフッ化カリウム (1.86 g) を加え、室温下終夜攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液、酢酸エチルを加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、

水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶し、5-アミノ-8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル 15 (7.48 g) を収率84%で得た。更に2番晶として 431 mg を得た。

融点: 159–160°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, s), 5.28 (2H, br. s), 5.35 (2H, s), 7.03 (2H, t like, J=8.7Hz), 7.16–7.24 (2H, m), 7.30–7.40 (3H, m), 7.56–7.63 (2H, m), 7.86 (1H, br.s), 9.01 (1H, d, J=2.1Hz).

4) 上記化合物15 (1.0 g, 2.40 mmol) とピリジン (0.49 ml, 6.00 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を -10°C に冷却し、オギザリルクロライド (0.42 ml, 4.80 mmol) を加え 20 分間攪拌した。同温度で 40% メチルアミン水溶液 (1.9 ml) を加え、さらに 10 分間攪拌した。反応液に水と 2M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固形物をメタノールで洗浄し、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(メチルアミノオギザリルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルエステル 16 (908 mg) を 75% の収率で得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.01 (3H, d, J=5.4Hz), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, s), 5.54 (2H, s), 7.00–7.06 (2H, m), 7.16–7.22 (2H, m), 7.30–7.45 (3H, m), 7.56–7.61 (2H, m), 7.98 (1H, s), 9.03 (1H, d, J=2.1Hz), 9.81 (1H, br s).

5) 上記化合物16 (388 mg, 0.772 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし 5M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.46 ml, 2.30 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に 5M 塩酸 (0.46 ml, 2.30 mmol) を加え中和し、さらに 2M 塩酸 (0.5 ml) で酸性とした後に、水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン-メタノールで再結晶した。8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(メチルアミノオギザリルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 17 (271 mg) を 72% の収率で得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.78 (3H, d, J=4.9Hz), 4.26 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.11–7.19 (2H,

m), 7.35–7.44(5H, m), 7.56–7.61(2H, m), 8.30(1H, s), 8.92(1H, d, J=4.9Hz), 9.18(1H, d, J=2.1Hz), 11.18(1H, s), 13.44(1H, s).

6) 実施例A-1の9)の方法に準じて、上記化合物17(183 mg, 0.375 mmol)からN-[8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド 18(107 mg)を52%の収率で得た.

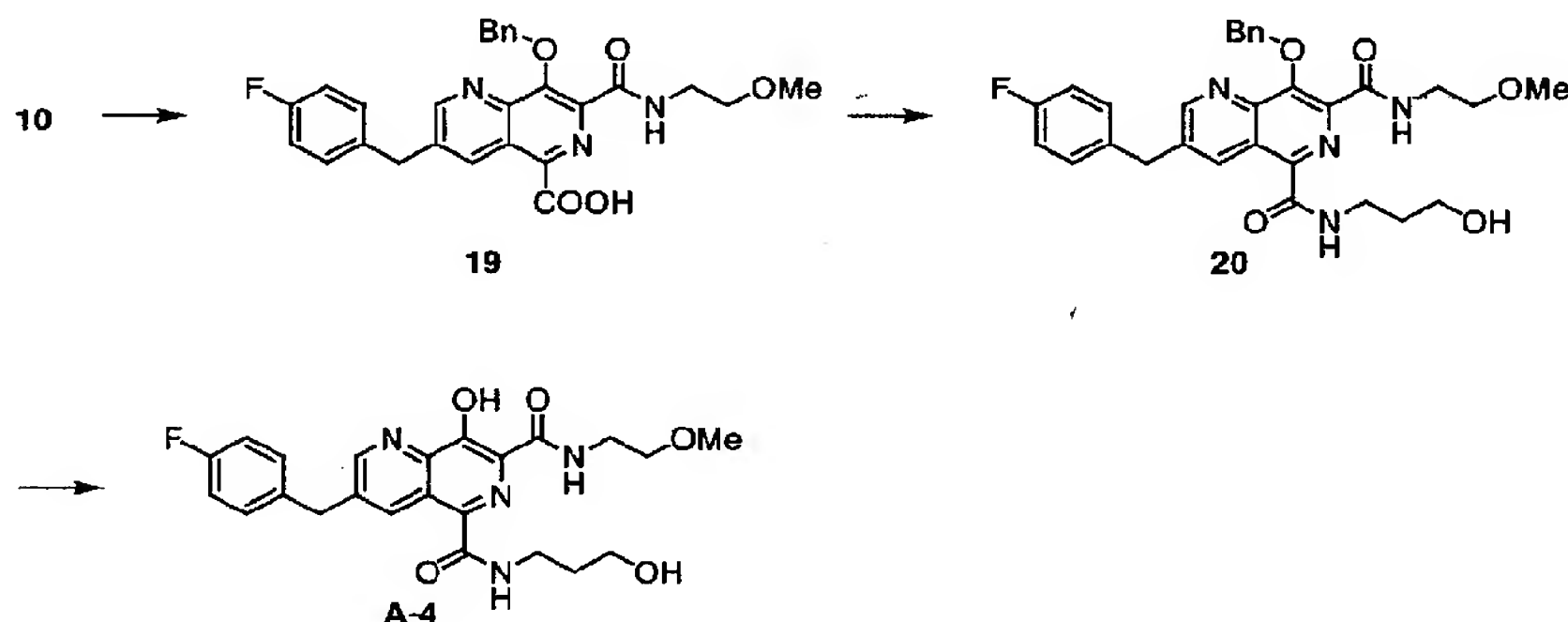
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.02(3H, d, J=5.1 Hz), 3.34 (3H, s), 3.49–3.55(2H, m), 3.61–3.66(2H, m), 4.20(1H, s), 5.54(1H, s), 7.00–7.07(2H, m), 7.16–7.23(3H, m), 7.43–7.48(1H, m), 7.61–7.66(2H, m), 8.06(1H, s), 8.10–8.14(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.1Hz).

7) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物18(100mg, 0.183 mmol)からA-3 (64 mg)を77%の収率で得た.

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.77(3H, d, J=4.8Hz), 3.28(3H, s), 3.52(4H, s), 4.25(2H, s), 7.10–7.18(2H, m), 7.32–7.39(2H, m), 8.23(1H, s), 8.84–8.95(2H, m), 9.09(1H, s), 11.00(1H, s), 13.71(1H, s).

#### [0016] 実施例 A-4

##### [化10]



A-4. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-カルボン酸 5-[(3-ヒドロキシプロピル)アミド] 7-[(2-メトキシエチル)アミド]

1) 実施例A-1の10)の方法に準じて、上記化合物10(3.00 g, 5.25 mmol)から8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 19(1.56 g)を61%の収率で得た.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.29(3H, s), 3.42–3.50(2H, m), 3.57–3.64(2H, m), 4.25(2H, s), 5.79(2H, s), 7.00–7.08(2H, m), 7.20–7.26(2H, m), 7.34–7.43(3H, m), 7.48–7.53(2H, m), 8.09–8.13(1H, m), 9.05(1H, d, J=2.1Hz), 9.74(1H, d, J=2.1Hz).

2) 実施例A-1の9)の方法に準じて、上記化合物19(200 mg, 0.409 mmol)から8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸3-ヒドロキシプロピルエステル 20(176 mg)を77%の収率で得た.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.87–1.95(2H, m), 3.40(3H, s), 3.57–3.61(2H, m), 3.64–3.73(4H, m), 3.94(2H, t, J=5.3Hz), 4.21(2H, s), 5.63(2H, s), 6.97–7.06(2H, m), 7.15–7.26(2H, m), 7.27–7.39(3H, m), 7.61–7.66(2H, m), 8.33(1H, t, J=5.4Hz), 9.02(1H, d, J=2.2Hz), 9.36–9.40(1H, m), 9.94(1H, s).

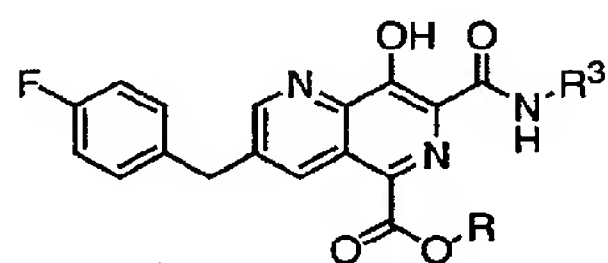
3) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物20(170 mg, 0.311 mmol)からA-4(82 mg)を58%の収率で得た.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.89–1.98(2H, m), 3.49(3H, s), 3.62–3.71(4H, m), 3.72–3.79(2H, m), 4.05(2H, t, J=5.0Hz), 4.20(2H, s), 6.95–7.04(2H, m), 7.15–7.23(2H, m), 8.48–8.54(1H, m), 8.99(1H, d, J=2.2Hz), 9.50(1H, br s), 9.90(1H, d, J=2.2Hz), 13.40(1H, s).

#### [0017] 実施例A-5～A-8

実施例A-1の方法に準じて、化合物A-5～A-8を合成した.

[化11]



A-5: R<sup>3</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe

A-6: R<sup>3</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, R =

A-7: R<sup>3</sup> = -NMe<sub>2</sub>, R = -Me

A-8: R<sup>3</sup> = -NMe<sub>2</sub>, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe

実施例 A-5. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 2-メトキシエチルエステル

融点: 139–141°C

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>として

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.44(3H, s), 3.46(3H, s), 3.61–3.65(2H, m), 3.70–3.75(2H, m), 3.78–3.81(2H, m), 4.21(2H, s), 4.57–4.60(2H, m), 6.70–7.06(2H, m), 7.17–7.22(2H, m), 8.36–8.40(1H, m), 9.02(1H, d, J=2.4Hz), 9.08(1H, d, J=2.4Hz), 13.88(1H, brs).

実施例 A-6. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 1-アセチルピペリジン-4-イルエステル

融点: 92–94°C

元素分析: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> 0.7H<sub>2</sub>Oとして

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.80–1.95(2H, m), 1.95–2.10(2H, m), 2.15(3H, s), 3.41(3H, s), 3.47–3.54(1H, m), 3.63–3.75(6H, m), 3.85–3.91(1H, m), 4.23(2H, s), 5.32–5.39(1H, m), 7.01–7.07(2H, m), 7.18–7.23(2H, m), 8.34–8.38(1H, m), 9.04(1H, d, J=2.1Hz), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 13.84(1H, brs).

実施例 A-7. 7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 メチルエステル

融点: 169–170°C

元素分析: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.82(6H, s), 4.03(3H, s), 4.22(2H, s), 7.00–7.06(2H, m), 7.17–7.22(2H, m), 8.77(1H, brs), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 13.60(1H, brs).

実施例 A-8. 7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-カルボン酸 2-メトキシエチルエステル

融点: 138(wet)–210°C

元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 (%): C, 60.39; H, 5.29; F, 4.15; N, 9.19.

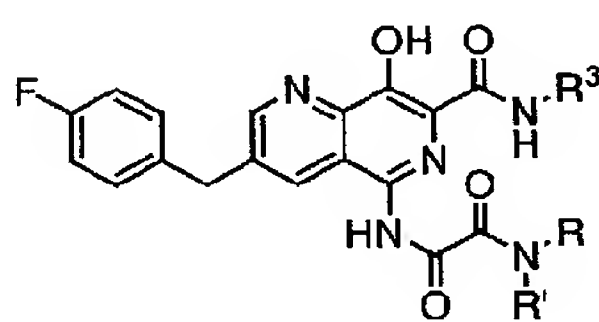
分析値 (%): C, 60.20; H, 5.21; F, 4.06; N, 9.29.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.79(6H, s), 3.47(3H, s), 3.78–3.81(2H, m), 4.21(2H, s),  
4.58–4.61(2H, m), 7.00–7.06(2H, m), 7.17–7.22(2H, m), 8.76(1H, brs), 9.02(1H, d,  
J=2.1Hz), 9.05(1H, m), 13.68(1H, brs).

[0018] 実施例A-9～A-10

実施例A-3の方法に準じて、化合物A-9～A-10を合成した。

[化12]



A-9:	R <sup>3</sup> = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe,	R = -OMe,	R' = -H
A-10:	R <sup>3</sup> = -NMe <sub>2</sub> ,	R = -OMe,	R' = -H
A-11:	R <sup>3</sup> = -NMe <sub>2</sub> ,	R = -Me,	R' = -H
A-12:	R <sup>3</sup> = -NMe <sub>2</sub> ,	R = -NMe <sub>2</sub> ,	R' = -H
A-13:	R <sup>3</sup> = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe,	R = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe,	R' = -H
A-14:	R <sup>3</sup> = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe,	R = -NMe <sub>2</sub> ,	R' = -H
A-15:	R <sup>3</sup> = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe,	R = -Me,	R' = -Me

A-9. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)] [1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メトキシオギザルアミド

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.28(3H, s), 3.52(4H, s), 3.71(3H, s), 4.26(2H, s),  
7.10–7.18(2H, m), 7.33–7.38(2H, m), 8.26(1H, s), 8.86(1H, br s), 9.10(1H, d,  
J=1.8Hz), 11.11(1H, s), 12.34(1H, s), 13.71(1H, br s).

A-10. N-[7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ] [1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メトキシオギザルアミド

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.62(6H, s), 3.71(3H, s), 4.25(2H, s), 7.11–7.18(2H, m),  
7.33–7.38(2H, m), 8.24(1H, s), 9.09(1H, d, J=2.1Hz), 9.83(1H, br s), 11.03(1H, br  
s), 12.35(1H, br s), 13.70(1H, br s).

A-11. N-[7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ] [1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.82(6H, s), 3.04(3H, d, J=5.2Hz), 4.20(2H, s), 6.98–7.07(2H, m),  
7.13–7.21(2H, m), 7.46–7.54(1H, m), 7.93(1H, d, J=1.8Hz), 8.61(1H, br s),  
9.03(1H, d, J=1.8Hz), 9.66(1H, s), 12.95(1H, br s).

A-12. 2-(N',N'-ジメチルヒドラジノ)-N-[7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ] [1,6]ナフチリジン-5-イル]-2-オキソアセトアミド



ド

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.73(6H, s), 2.78(6H, s), 4.21(2H, s), 6.99–7.07(2H, m),  
7.13–7.21(2H, m), 7.88(1H, d, J=2.0Hz), 8.10(1H, br s), 8.47(1H, s), 9.04(1H, d,  
J=2.0Hz), 9.61(1H, s), 13.11(1H, br s).

A-13. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)  
[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-(2-メトキシエチル)オギザルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.42(3H, s), 3.44(3H, s), 3.55–3.65(6H, m), 3.65–3.73(2H, m),  
4.21(2H, s), 6.98–7.07(2H, m), 7.13–7.21(2H, m), 7.72–7.79(1H, m), 7.94(1H, d,  
J=2.1Hz), 8.05–8.12(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.61(1H, s), 13.34(1H, s).

A-14. 5-[(N',N'-ジメチルヒドラジノオギザリル)アミノ]-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒド  
ロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.73(6H, s), 3.43(3H, s), 3.58–3.67(2H, m), 3.66–3.73(2H, m),  
4.21(2H, s), 6.98–7.07(2H, m), 7.14–7.20(2H, m), 7.87(1H, d, J=2.1Hz),  
8.46–8.16(m, 2H), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.60(1H, s), 13.36(1H, s).

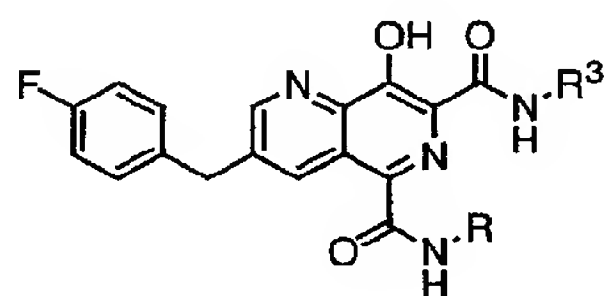
A-15. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-メトキシエチルカルバモイル)  
[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N',N'-ジメチルオギザルアミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.13(3H, s), 3.42(6H, s), 3.58–3.63(2H, m), 3.65–3.71(2H, m),  
4.20(2H, s), 6.98–7.06(2H, m), 7.14–7.22(2H, m), 7.89(1H, s), 8.09(1H, br s),  
9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.61(1H, br s), 13.31(1H, s).

[0019] 実施例A-16～A-19

実施例A-4の方法に準じて、化合物A-16～A-119を合成した。

[化13]



A-16: R<sup>3</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe  
A-17: R<sup>3</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, R = -NMe<sub>2</sub>

A-18: R<sup>3</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, R =

A-19: R<sup>3</sup> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, R =

A-16. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-ジカルボン酸 ビ  
ス[(2-メトキシエチル)アミド]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.44(3H, s), 3.45(3H, s), 3.61–3.69(4H, m), 3.69–3.78(4H, m), 4.20(2H, s), 6.97–7.05(2H, m), 7.16–7.23(2H, m), 7.99(1H, br s), 8.15(1H, br s), 9.01(1H, d, J=2.0Hz), 9.74(1H, d, J=2.0Hz), 13.79(1H, s).

A-17. 5-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.83(6H, s), 3.48(3H, s), 3.66–3.71(2H, m), 3.71–3.78(2H, m), 4.21(2H, s), 6.96–7.05(2H, m), 7.17–7.24(2H, m), 8.18(1H, br s), 8.34(1H, br s), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 9.56(1H, d, J=2.1Hz), 13.77(1H, br s).

A-18. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-カルボン酸 7-[(2-メトキシエチル)アミド] 5-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミド]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.55–2.59(4H, m), 2.68(2H, t, J=6.0Hz), 3.41(3H, s), 3.58–3.64(4H, m), 3.72–3.81(6H, m), 4.20(2H, s), 6.96–7.04(2H, m), 7.15–7.22(2H, m), 8.16–8.25(2H, m), 9.00(1H, d, J=2.2Hz), 9.74(1H, d, J=2.2Hz), 13.77(1H, br s).

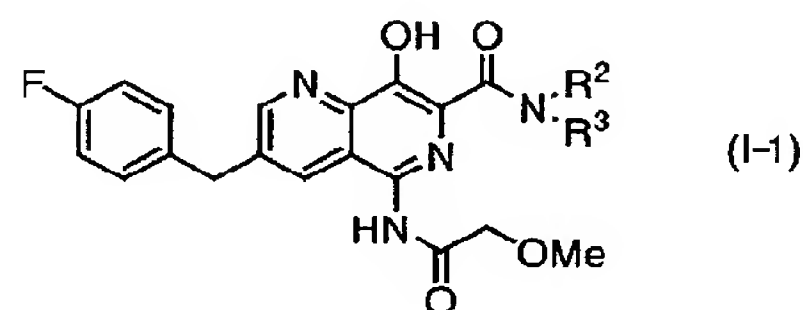
A-19. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-カルボン酸 7-[(2-メトキシエチル)アミド] 5-[(2-モルホリン-4-イルプロピル)アミド]

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.95(2H, t, J=6.2Hz), 2.58–2.70(6H, m), 3.42(3H, s), 3.57–3.69(4H, m), 3.69–3.80(6H, m), 4.20(2H, s), 6.96–7.05(2H, m), 7.16–7.23(2H, m), 8.54(2H, br s), 9.00(1H, d, J=2.0Hz), 9.72(1H, d, J=2.0Hz), 13.89(1H, br s).

#### [0020] 実施例A-20

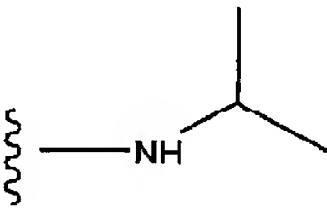
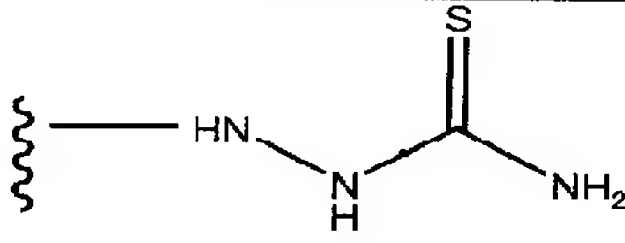
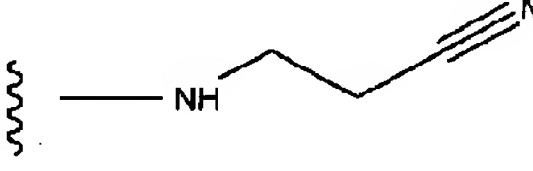
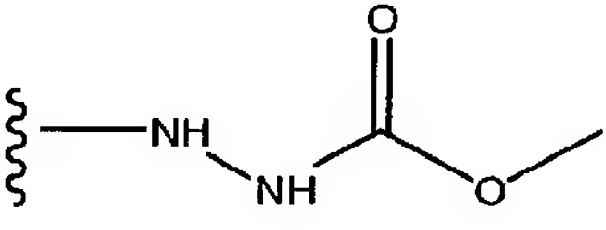
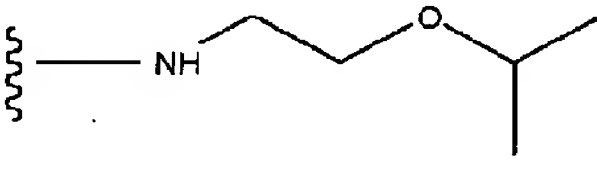

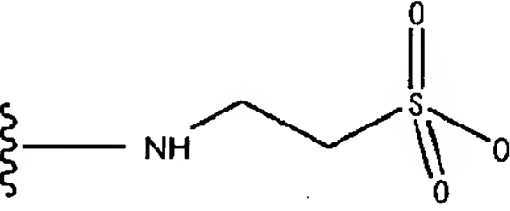
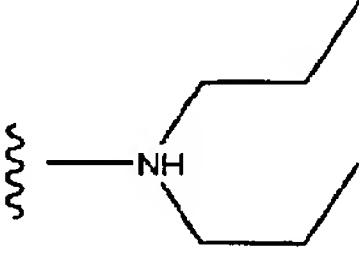
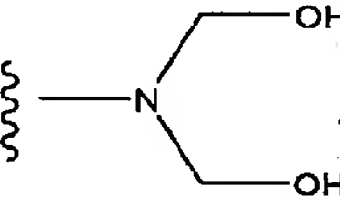
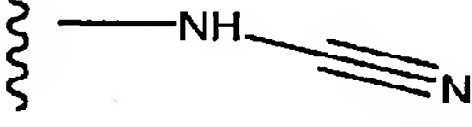
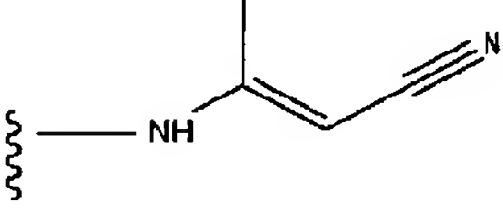
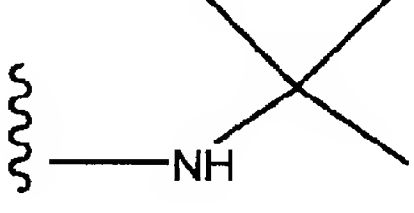
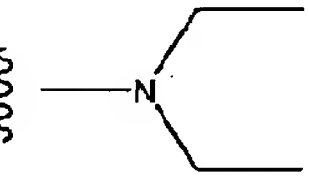
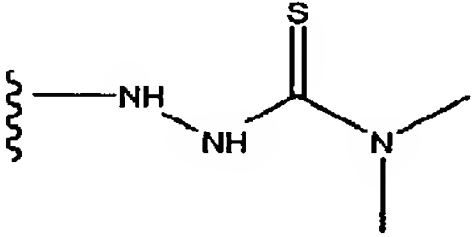
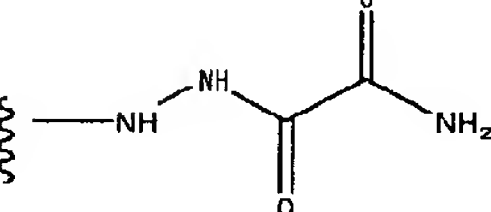
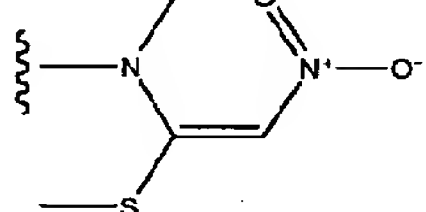
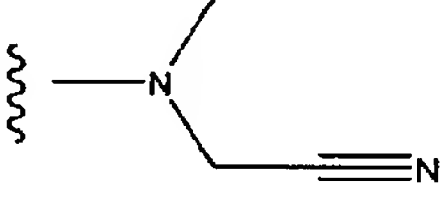
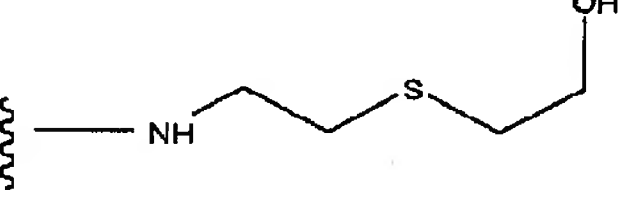
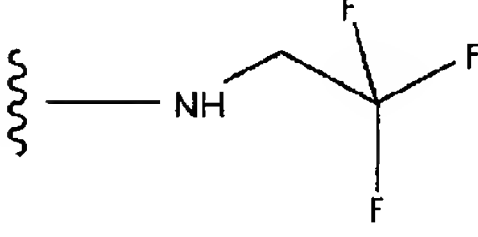
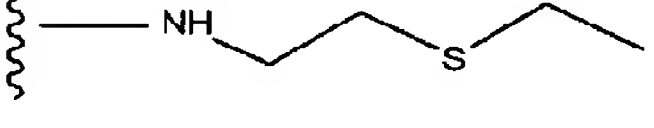
本発明は、以下の化合物も包含する。該化合物は上記実施例と同様に合成可能である。

[化14]

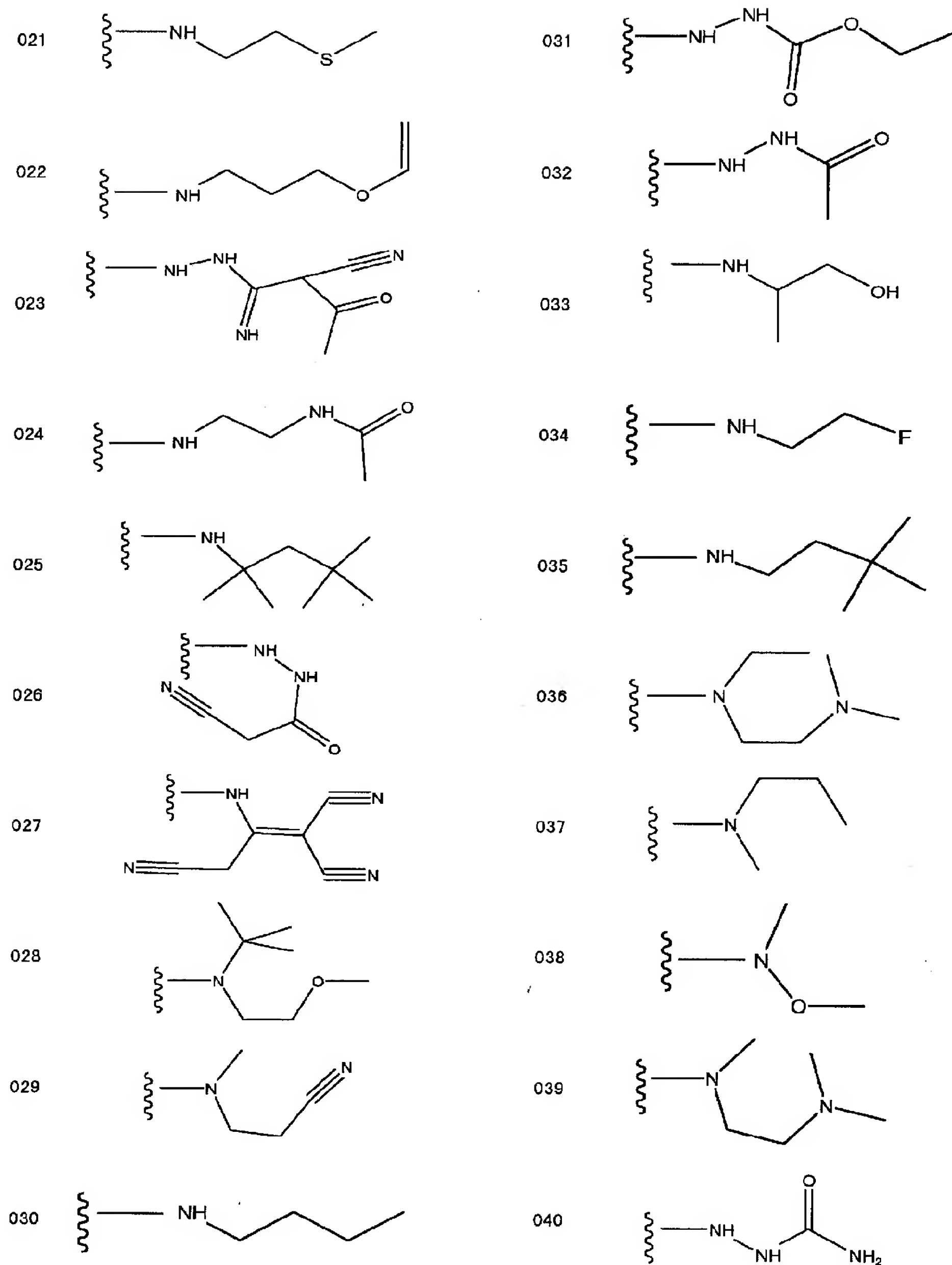


—NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>部分の構造を以下の表に示す。

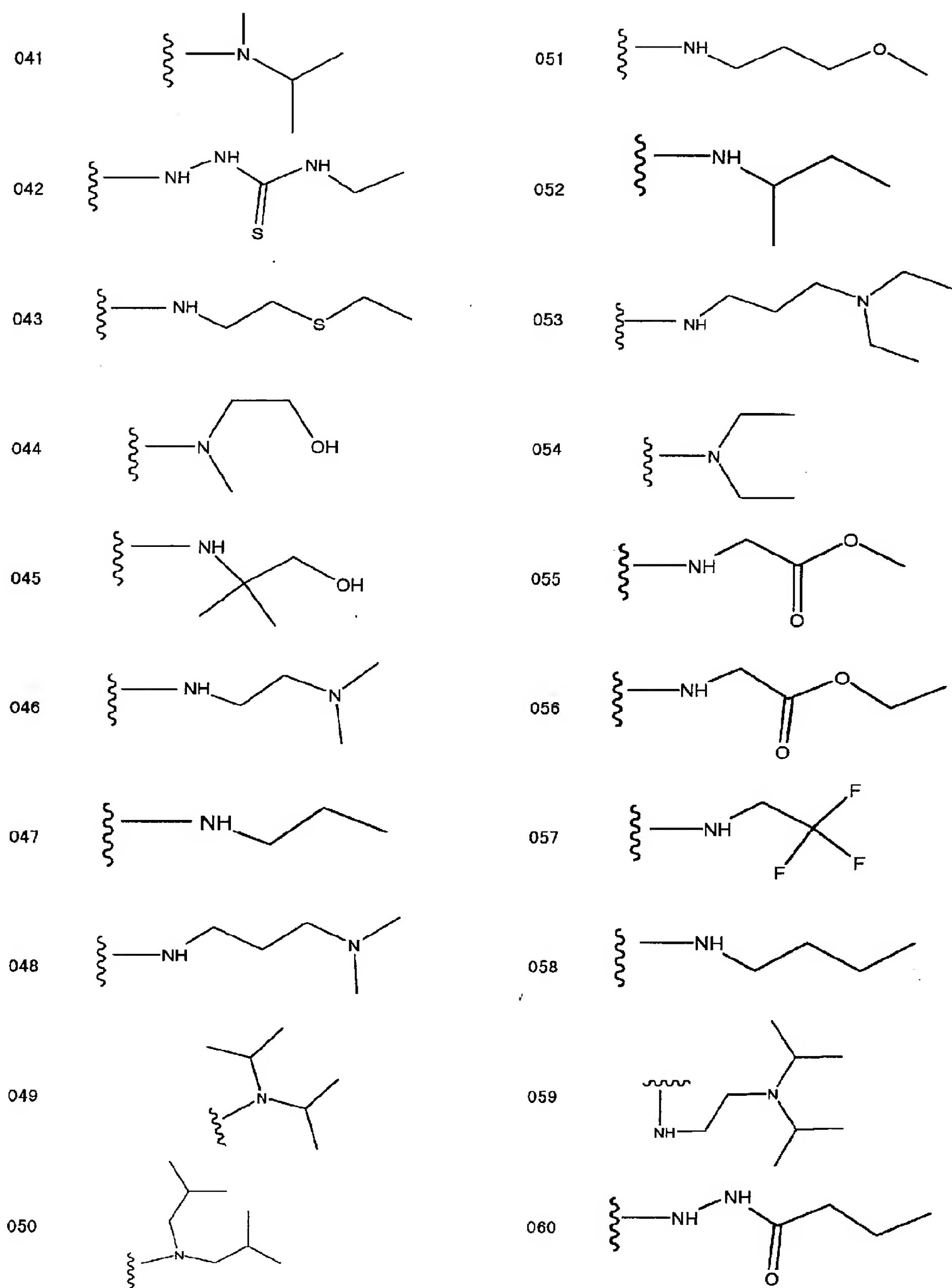
[表2]

No.	Structure	No.	Structure
001		011	
002		012	
003		013	
004		014	
005		015	
006		016	
007		017	
008		018	
009		019	
010		020	

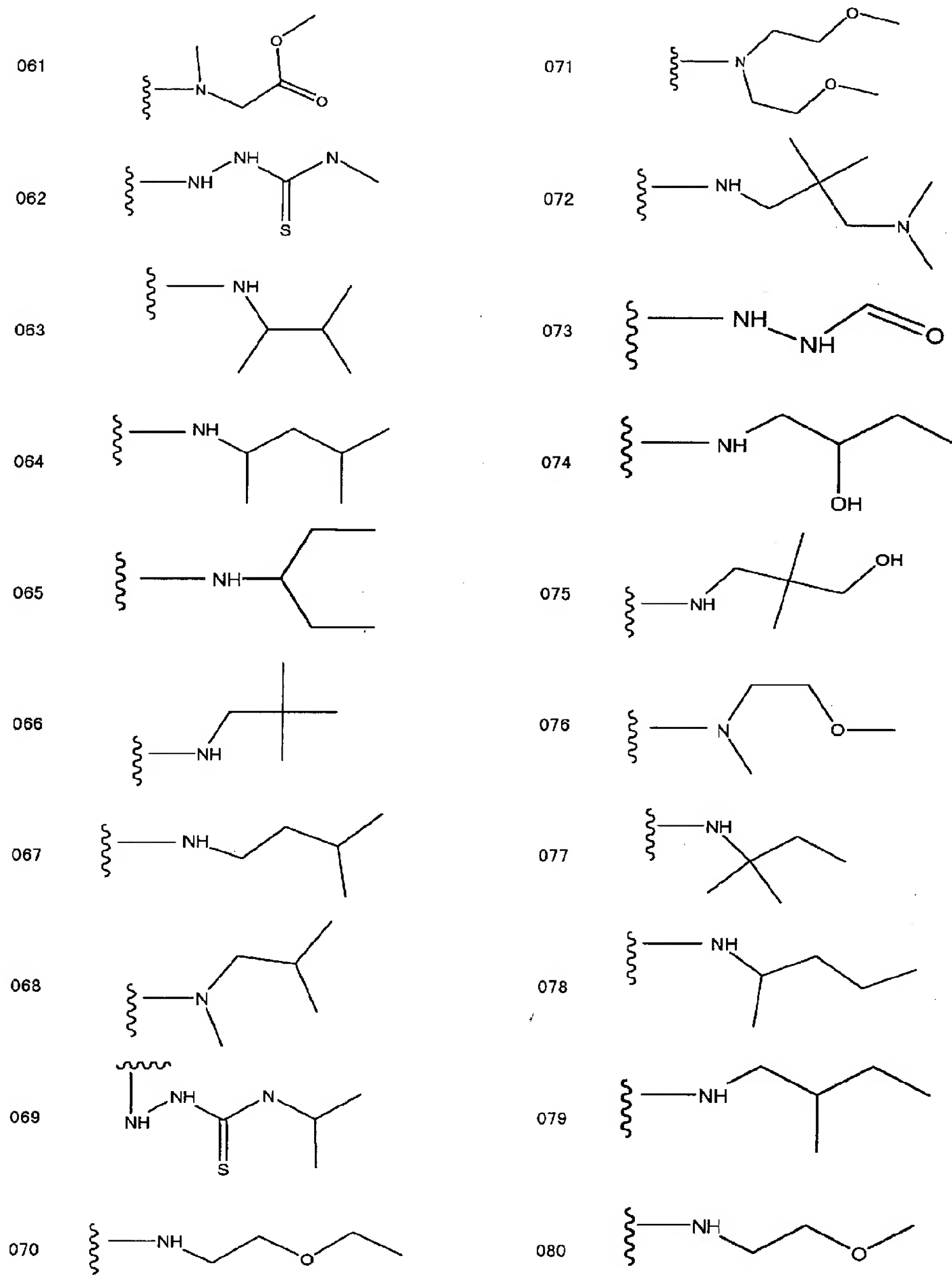
[表3]



[表4]

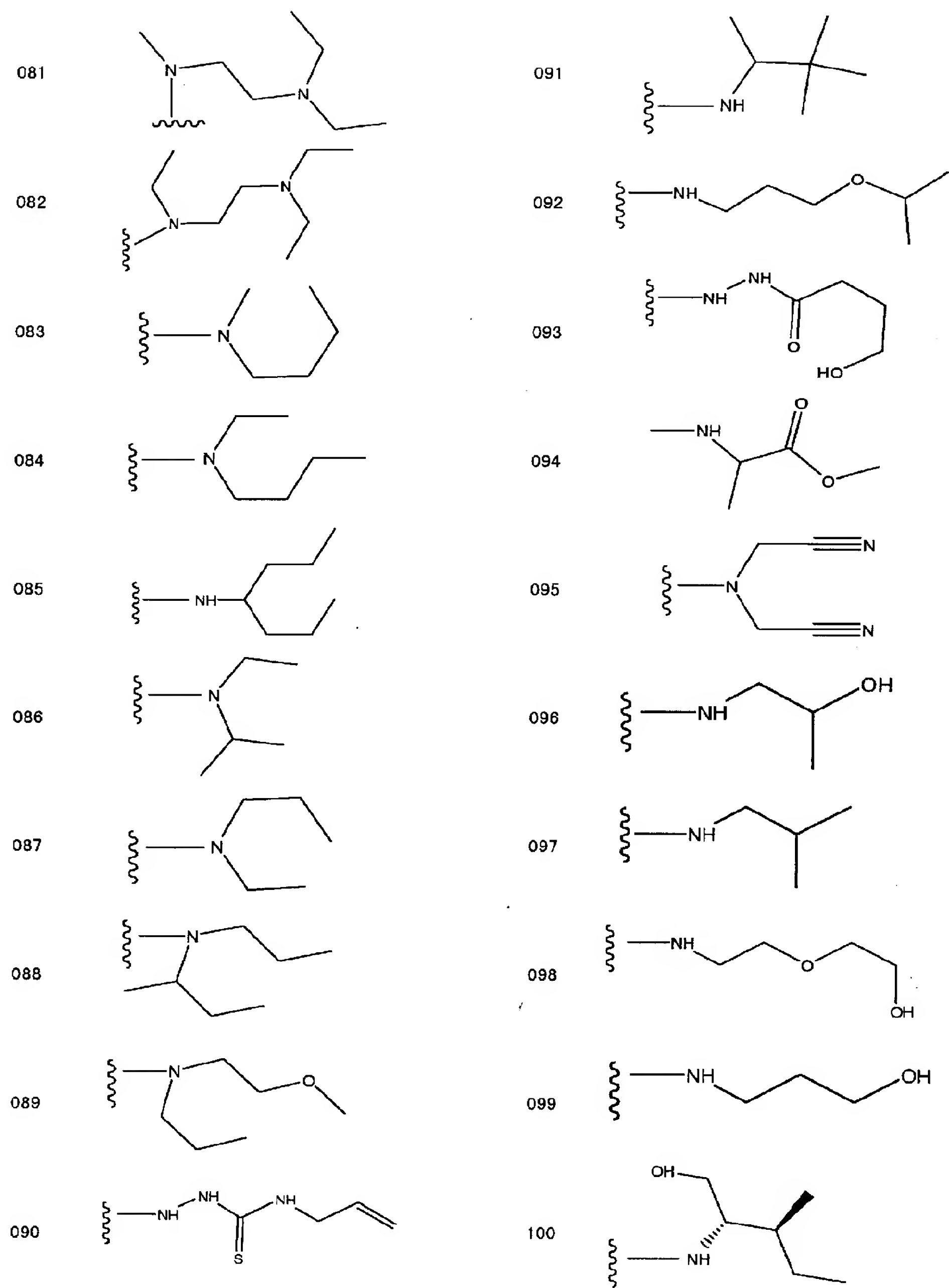


[表5]

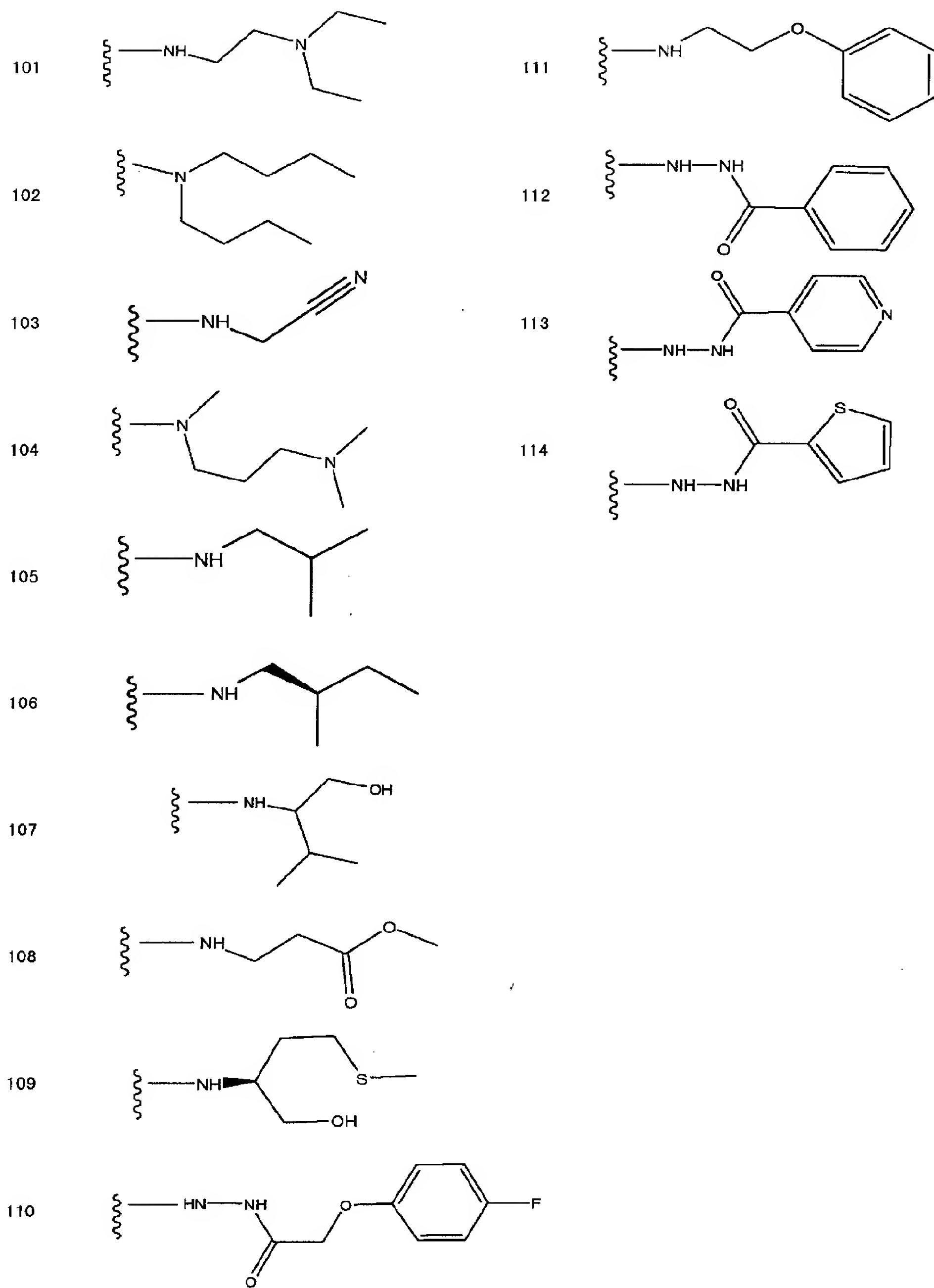


[表6]



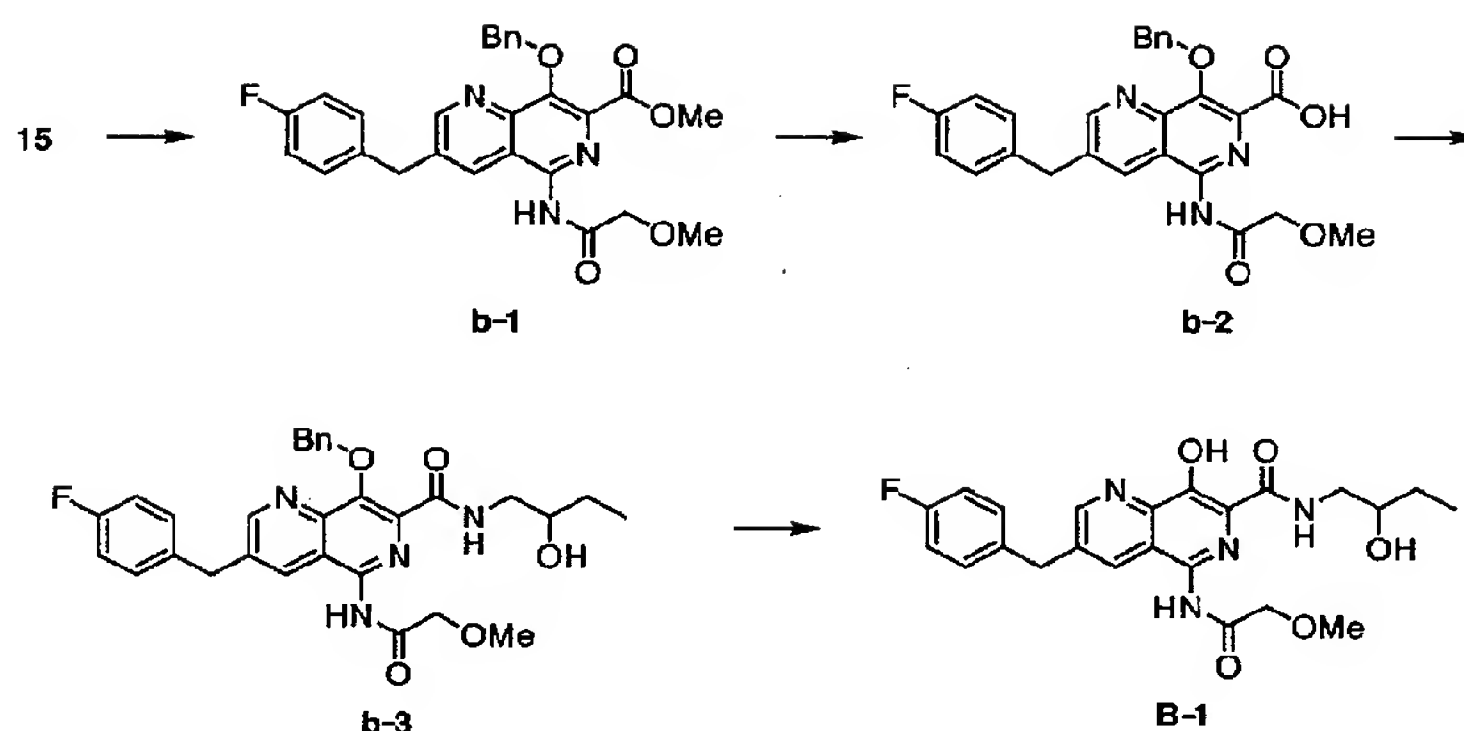


[表7]



[0021] 实施例B-1

[化15]



B-1. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-ヒドロキシブチル)アミド

1) 化合物15(8.5g, 20.4mmol)とピリジン(2.47ml, 30.6mmol)のジクロロメタン(100ml)溶液を氷冷し、塩化メトキシアセチル(2.23ml, 24.5mmol)を加え、同温度で50分攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した。0.5Mクエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。得られた結晶をメタノールで洗浄し、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(2-メトキシアセチルアミノ)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルb-1(8.11g)を収率81%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.55(3H, s), 3.94(3H, s), 4.13(2H, s), 4.21(2H, s), 5.52(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.19-7.27(2H, m), 7.33-7.43(3H, m), 7.57-7.61(2H, m), 8.06(1H, s), 8.98(1H, br s), 9.01(1H, d, J=1.8Hz).

2) 実施例A-3の5)の方法に準じて、上記化合物b-1(7.86 g, 16.1 mmol)から、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(2-メトキシアセチルアミノ)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸b-2(6.85g)を収率90%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.57(3H, s), 4.15(2H, s), 4.23(2H, s), 5.72(2H, s), 7.00-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.34-7.39(3H, m), 7.56-7.60(2H, m), 8.09(1H, s), 9.06(1H, d, J=2.1Hz), 9.06(1H, br s).

3) 実施例A-1の9)の方法に準じて、上記化合物b-2(200 mg, 0.421 mmol)から8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(2-メトキシアセチルアミノ)-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-ヒドロキシブチル)アミドb-3(223 mg)を97%の収率で得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.94(3H, t,  $J=7.4$ Hz), 1.48(2H, qui,  $J=7.4$ Hz), 3.21–3.31(1H, m), 3.51–3.67(2H, m), 3.55(3H, s), 4.16(2H, s), 4.21(2H, s), 5.56(2H, s), 6.99–7.08(2H, m), 7.18–7.24(2H, m), 7.35–7.43(3H, m), 7.56–7.60(2H, m), 8.11(1H, br s), 8.20–8.24(1H, m), 9.00(1H, d,  $J=1.8$ Hz), 9.03(1H, br s).

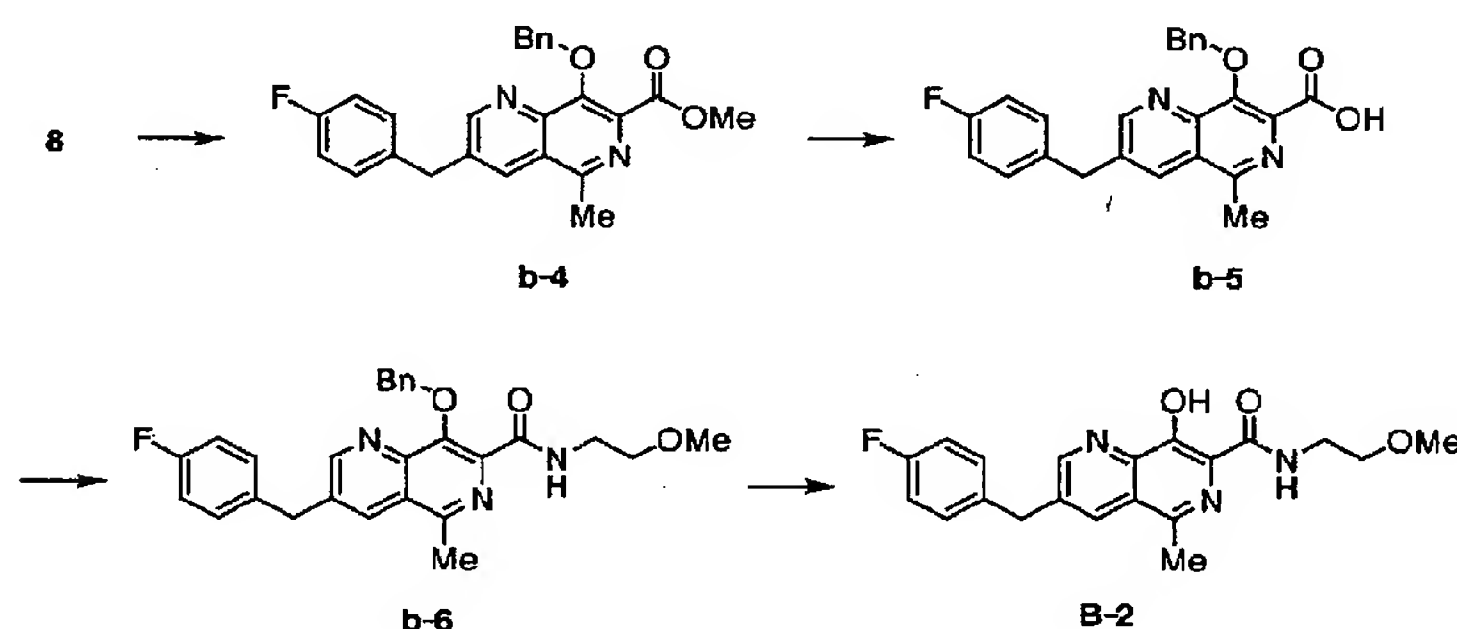
4) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物b-3(215mg, 0.408 mmol)からB-1(126 mg)を68%の収率で得た。

融点: 75–77°C

NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.03(3H, t,  $J=7.4$ Hz), 1.51–1.67(2H, m), 3.37(1h, ddd,  $J=14.0$ , 7.9, 5.9hz), 3.57(3H, s), 3.72(1H, ddd,  $J=14.0$ , 6.9, 3.0Hz), 3.78–3.85(1H, m), 4.12(2H, s), 4.20(2H, s), 6.98–7.07(2H, m), 7.14–7.20(2H, m), 7.92(1H, s), 8.20(1H, t,  $J=6.1$ Hz), 8.69(1H, s), 8.98(1H, d,  $J=2.1$ Hz), 13.18(1H, br s).

実施例B-2

[化16]



B-2. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メチル[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミド

1) 化合物8(2.113g, 4.0mmol)及びリン酸カリウム(4.24g, 20mmol)を反応コルベンに入れ、真空乾燥後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(462mg, 0.4mmol)、メチルボロン酸(599mg, 10mmol)を加えジオキサン(48ml)に懸濁し、室温攪拌下、真空脱気を行い100°C油浴中にて加熱攪拌を行う。3. 5時間後、1晩室温放置する。翌日、反応混合物に酢酸エチルエステル(150ml)及び水(150ml)、10%クエン酸(60ml)を加え振とう分液し食塩水で1回洗浄して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去する。得られた残渣(2.58g)をハイフラッシュカラムクロマト(ヘキサン:酢酸エチルエステル(2:1))を行

い、集めたフラクションを合併し留去した。残渣(467mg)にジイソプロピルエーテルを加え結晶化を行い、黄土色結晶8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-メチル[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルb-4(407mg)を収率24.4%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :2.90(3H, s), 3.95(3H, s), 4.23(2H, s), 5.50(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.32-7.41(3H, m), 7.58-7.61(2H, m), 8.13(1H, m), 9.04(1H, d, J = 2.1 Hz).

2) 実施例A-3の5)の方法に準じて、上記化合物b-4(815mg, 1.96 mmol)から、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-メチル[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸b-5(740mg)を収率93.9%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ :2.87(3H, s), 4.25(2H, s), 5.62(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.31-7.38(3H, m), 7.64-7.66(2H, m), 8.13(1H, m), 9.09(1H, d, J = 2.1 Hz).

3) 実施例A-1の9)の方法に準じて、上記化合物b-5(201mg, 0.5 mmol)から、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-メチル[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミドb-6(180mg)を収率78.3%で得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ :2.88(3H, s), 3.36(3H, s), 3.54-3.58(2H, m), 3.64-3.70(2H, m), 4.22(2H, s), 5.48(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.31-7.40(3H, m), 7.65-7.67(2H, m), 8.11(1H, m), 8.24(1H, m), 9.03(1H, d, J = 2.1 Hz).

4) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物b-6(177mg, 0.385 mmol)から、化合物B-2(109mg)を収率76.8%で得た。

融点:167-168°C

元素分析:C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>として

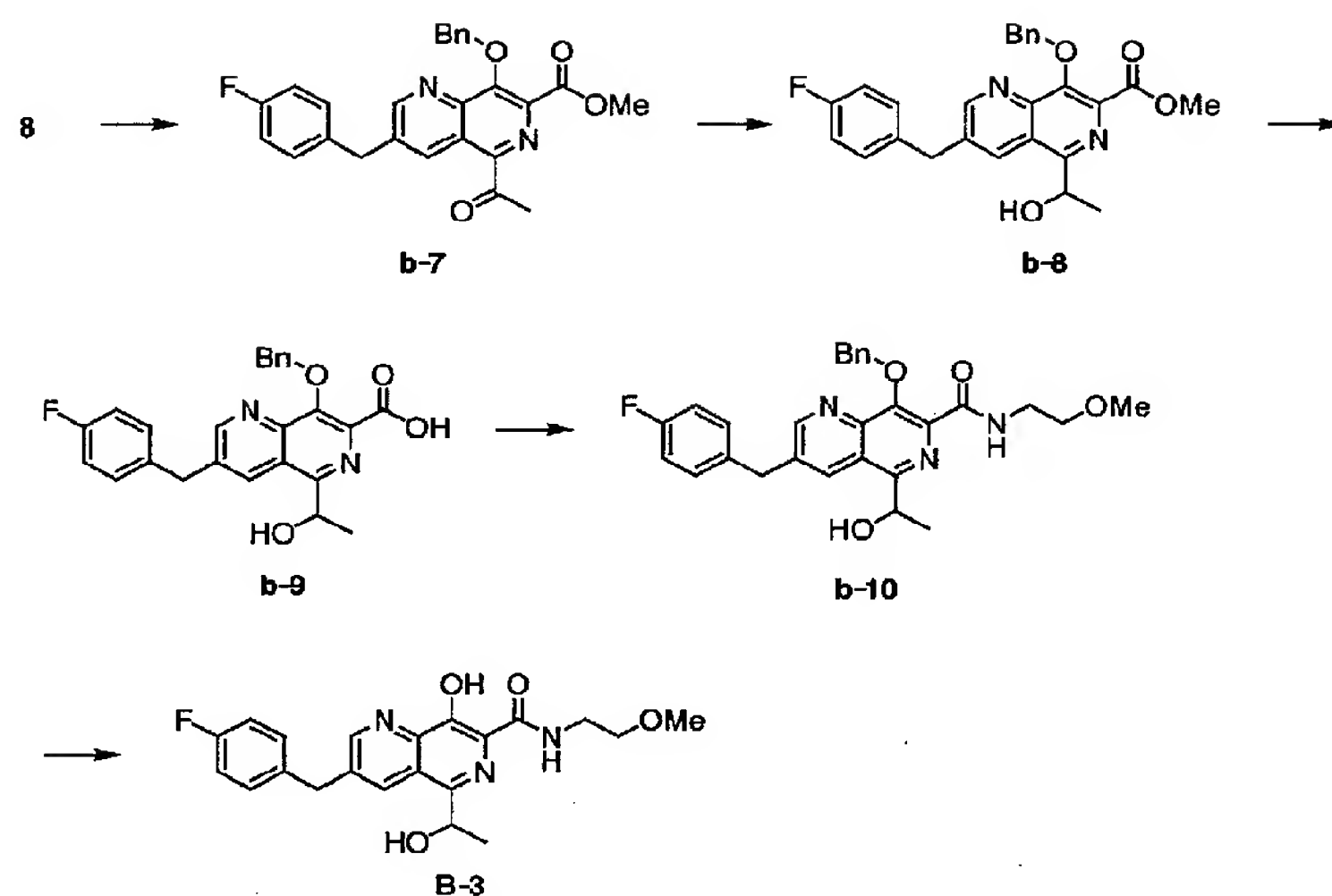
計算値 (%): C, 65.03; H, 5.46; F, 5.14; N, 11.38.

分析値 (%): C, 64.91; H, 5.51; F, 5.08; N, 11.26.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 12.76(3H, s), 3.44(3H, s), 3.61-3.64(2H, m), 3.68-3.73(2H, m), 4.21(2H, s), 7.01-7.06(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.03(1H, d, J = 2.1 Hz), 8.40(1H, m), 9.01(1H, d, J = 2.1 Hz), 13.09(1H, s).

実施例B-3

[化17]



B-3. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

1) 化合物8(1.585g, 3mmol)にトルエン(60ml)を加え溶解し窒素気流中、室温攪拌下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(522mg, 0.452mmol)続いてトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(2.04ml, 6.04mmol)を加え、100℃油浴中で加熱攪拌を行う。4時間後室温放置し翌日、反応混合物を減圧留去し、テトラヒドロフラン(60ml)を加え室温攪拌下、二規定塩酸(6ml)を加え30分攪拌後、酢酸エチルエステル(140ml)及び水(100ml)を加え振とう分液し、飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮しフッカカリウム(4g)の水(20ml)水溶液を加え、30分室温攪拌して析出した不溶物を濾去し、酢酸エチルエステルで洗浄して濾洗液を合併し分液後、水洗1回を行い硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去する。得られた残渣(2.65g)をハイフラッシュカラムクロマト(ヘキサン:酢酸エチルエステル(7:1))を行い、集めたフラクションを合併し留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化を行い、黄色粉末の5-アセチル-8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸メチルb-7(1.164g)を87.3%の収率で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.85(3H, s), 3.96(3H, s), 4.21(2H, s), 5.70(2H, s), 7.00–7.06(2H, m), 7.19–7.24(2H, m), 7.33–7.40(3H, m), 7.53–7.56(2H, m), 9.01(1H, d, J = 2.1



Hz), 9.33(1H, m).

2) 上記化合物b-7(441mg, 0.992mmol)にメタノール(40ml)を加え水浴上で加温してから、室温攪拌下、水素化ホウ素ナトリウム(38mg, 1.004mmol)を一時に加え入れ、そのまま攪拌を行う。2時間後、反応液を塩化アンモニウム水溶液と氷水中に注入し酢酸エチルエステルで抽出し食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去する。得られた残渣(0.56g)をハイフラッシュカラムクロマト(トルエン:アセトン(9:1))を行い、集めたフラクションを合併し留去した。得られた残渣を酢酸エチルエステルに溶解し二規定の塩酸及び水を加え振とう分液し水洗続いて炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、更に水洗1回を行い、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧留去する。8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-ヒドロキシエチル)[1,6] ナフチリジン-7-カルボン酸メチルb-8(406mg)をオイルとして91.6%の収率で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55(3H, d, J = 6.6 Hz), 3.94(3H, s), 4.23(3H, s), 4.68(1H, bs), 5.44(1H, m), 5.52(2H, s), 7.03-7.08(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.34-7.44(3H, m), 7.58-7.60(2H, m), 8.15(1H, d, J = 2.1 Hz), 9.06(1H, d, J = 2.1 Hz).

3) 実施例A-3の5)の方法に準じて、上記化合物b-8(480mg, 1.08 mmol)から、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-ヒドロキシエチル)[1,6] ナフチリジン-7-カルボン酸b-9(420mg)を収率90.3%で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63(3H, d, J = 6.6 Hz), 4.25(2H, s), 5.49(1H, quart, J = 6.6 Hz), 5.69(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.35-7.38(3H, m), 7.59-7.62(2H, m), 8.36(1H, m), 9.08(1H, d, J = 2.1 Hz).

4) 実施例A-1の9)の方法に準じて、上記化合物b-9(200mg, 0.463 mmol)から、NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(1-ヒドロキシエチル)[1,6] ナフチリジン-7-カルボン酸(2-メトキシエチル)アミドb-10(201mg)を収率88.9%で得た。

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.58(3H, d, K = 6.6 Hz), 3.34(3H, s), 3.52-3.55(2H, m), 3.63-3.67(2H, m), 4.23(2H, s), 4.45(1H, bs), 5.43-5.56(1H, m), 5.50(1H, d, J = 10.5 Hz), 5.54(1H, d, J = 10.5 Hz), 7.02-7.08(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.33-7.41(3H, m), 7.63-7.65(2H, m), 7.96(1H, m), 8.18(1H, d, J = 2.1 Hz),

9.05(1H, d, J = 2.1 Hz).

5) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物b-10(198mg, 0.404 mmol)から、化合物B-3(136mg)を収率84%で得た。

融点: 179°C

元素分析:  $C_{21}H_{22}FN_3O_4$ として

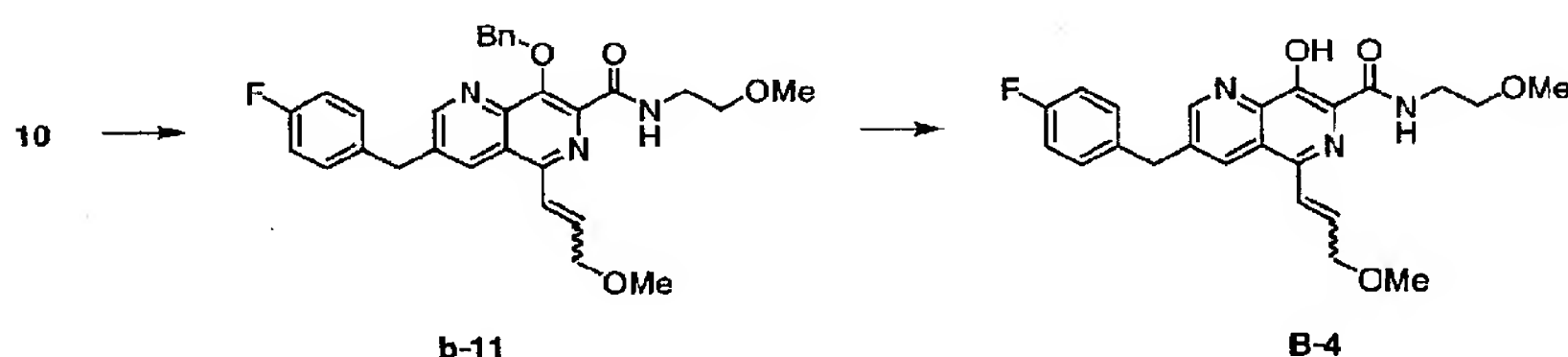
計算値 (%): C, 63.15; H, 5.55; F, 4.76; N, 10.52.

分析値 (%): C, 63.15; H, 5.61; F, 4.66; N, 10.38.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56(3H, d, J = 6.6 Hz), 3.43(3H, s), 3.61–3.64(2H, m), 3.70–3.75(2H, m), 4.22(2H, s), 5.40(1H, quart, J = 6.6 Hz), 7.01–7.07(2H, m), 7.16–7.20(2H, m), 8.15(1H, m), 8.14–8.17(1H, m), 9.04(1H, d, J = 2.1 Hz).

実施例B-4

[化18]



B-4. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシプロペニル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

1) 化合物10(286mg, 0.5mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(30mg, 0.026mmol)に2-((E)-3-メトキシプロペニル)-4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン(142mg, 0.65mmol)のジメチルホルムアミド(4ml)溶液を加え、続いて2モルの炭酸カリウム水溶液(0.66ml, 1.32mmol)を加え、室温攪拌下、真空で脱気を行ってから窒素置換して100°C油浴中で加熱攪拌を行う。3時間後、反応混合物に酢酸エチル及び水を加え溶解し10%クエン酸(8ml)を加えいれ、振とう分液し、水洗2回を行い硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧留去する。残渣をハイフラッシュカラムクロマトし、(トルエン:アセトン(4:1))得られた残渣(170mg)をジイソプロピルエーテルで結晶化を行い、8-ベンジロキシ-3-(4-フルオロベンジル)-5-(3-メトキシプロペニル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミドb-11(135mg)を52.3%の収率で得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.38(3H, s), 3.50(3H, s), 3.56–3.59(2H, m), 3.66–3.71(2H, m), 4.21(2H, s), 4.27(2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz), 5.50(2H, s), 7.01–7.39(9H, m), 7.67–7.70(2H, m), 8.21(1H, m), 8.31(1H, d, J = 1.8 Hz), 9.01(1H, d, J = 1.8 Hz).

2) 実施例A-1の11)の方法に準じて、上記化合物b-11 (200mg, 0.388 mmol) から、化合物B-4(140mg)を収率84.8%で得た。

融点: 125–126°C

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 (%): C, 64.93; H, 5.69; F, 4.47; N, 9.88.

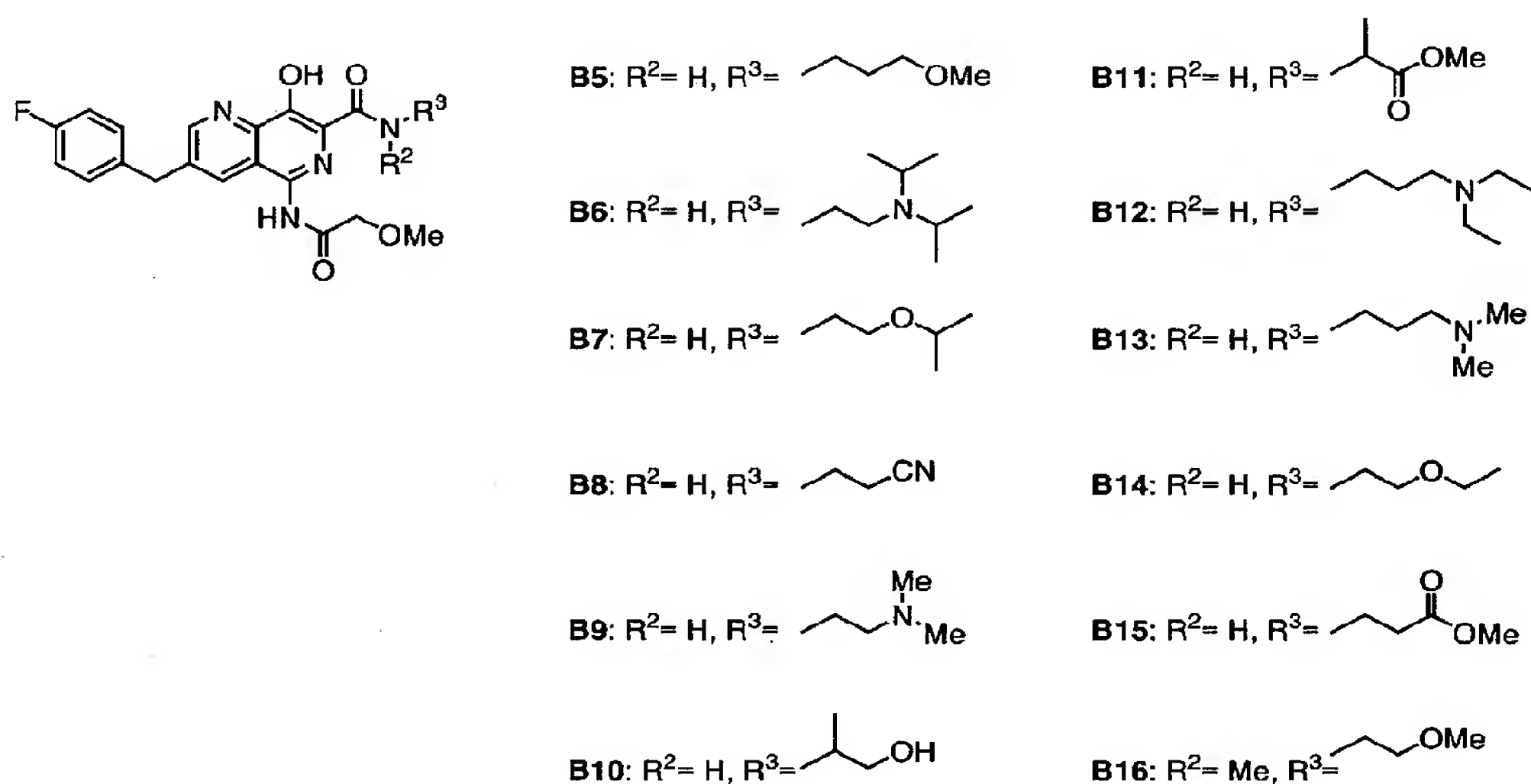
分析値 (%): C, 64.78; H, 5.54; F, 4.24; N, 9.75.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.44(3H, s), 3.49(3H, s), 3.62–3.65(2H, m), 3.69–3.74(2H, m), 4.21(2H, s), 4.24(2H, dd, J = 1.8, 5.1 Hz), 6.89–6.97(1H, m), 7.00–7.07(2H, m), 7.15–7.26(3H, m), 8.25(1H, d, J = 1.8 Hz), 8.39(1H, m), 9.00(1H, d, J = 2.1 Hz), 13.27(1H, s).

実施例B-5～B-16

実施例B-1の方法に準じて、化合物B-5～B-16を合成した。

[化19]



実施例 B-5. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]  
ナフチリジン-7-カルボン酸 (3-メトキシプロピル)アミド

融点:159–160°C

元素分析: $C_{23}H_{25}FN_4O_5$ として

計算値 (%): C, 60.52; H, 5.52; F, 4.16; N, 12.27.

分析値 (%): C, 60.47; H, 5.60; F, 4.09; N, 12.23.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.90–1.98(2H, m), 3.41(3H, s), 3.55–3.64(5H, m), 3.57(3H, s), 4.13(2H, s), 4.20(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.94(1H, s), 8.23–8.27(1H, m), 9.00(1H, d, J=2.0Hz), 13.37(1H, brs).

実施例 B-6. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-ジイソプロピルアミノエチル)アミド

融点:69–70°C

元素分析: $C_{27}H_{34}FN_5O_4$ として

計算値 (%): C, 63.39; H, 6.70; F, 3.71; N, 13.69.

分析値 (%): C, 60.69; H, 6.65; F, 3.34; N, 13.10.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.07(12H, d, J=5.8Hz), 2.73(2H, brs), 3.08(2H, brs), 3.44(2H, brs), 3.58(3H, s), 4.12(2H, s), 4.20(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.15–7.19(2H, m), 7.97(1H, s), 8.34(1H, brs), 8.62(1H, brs), 8.99(1H, d, J=2.1Hz), 13.39(1H, brs).

実施例 B-7. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-イソプロポキシエチル)アミド

融点:149–150°C

元素分析: $C_{24}H_{27}FN_4O_5$ として

計算値 (%): C, 61.27; H, 5.78; F, 4.04; N, 11.91.

分析値 (%): C, 61.16; H, 5.88; F, 3.92; N, 11.79.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.21(6H, d, J=6.1Hz), 3.58(3H, s), 3.62–3.70(5H, m), 4.13(2H, s), 4.20(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.95(1H, s), 8.16(1H, brs), 8.64(1H, s), 8.99(1H, d, J=1.9Hz), 13.26(1H, brs).

実施例 B-8. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-シアノエチル)アミド

融点:173–175°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.79(2H, t, J=6.4Hz), 3.59(3H, s), 3.78(2H, q, J=6.4Hz), 4.14(2H, s), 4.21(2H, s), 6.99–7.06(2H, m), 7.94(1H, d, J=2.1Hz), 8.21(1H, t, J=6.1Hz), 8.69(1H, s), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 12.79(1H, br s).

実施例 B-9. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド

融点: 164–166°C

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.21(6H, s), 2.45–2.51(2H, m), 3.39(3H, s), 3.43–3.50(2H, m), 4.15(2H, s), 4.25(2H, s), 7.12–7.19(2H, m), 7.32–7.38(2H, m), 8.12(1H, s), 8.76(1H, t, J=5.6Hz), 9.08(1H, d, J=1.8Hz), 10.26(1H, s), 13.49(1H, br s).

実施例 B-10. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)アミド

融点: 85–87°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36(3H, d, J=6.9Hz), 3.58(3H, s), 3.71(1H, dd, J=11.1, 5.8Hz), 3.84(1H, dd, J=11.1, 3.8Hz), 4.13(2H, s), 4.20(2H, s), 4.25–4.35(1H, m), 6.99–7.06(2H, m), 7.15–7.21(2H, m), 7.91(1H, s), 7.93(1H, s), 8.67(1H, s), 8.99(1H, d, J=2.1Hz), 13.18(1H, br s).

実施例 B-11. 2-[[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボニル]アミノ]プロピオン酸メチル

融点: 181–182°C

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> として

計算値 (%): C, 58.72; H, 4.93; F, 4.04; N, 11.91.

分析値 (%): C, 58.62; H, 4.84; F, 3.80; N, 11.86.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.58(3H, s), 3.59(3H, s), 3.82(3H, s), 4.14(2H, s), 4.20(2H, s), 4.77–4.87(1H, m), 7.00–7.05(2H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.94(1H, m), 8.26(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.66(1H, s), 9.00(1H, d, J = 2.1 Hz), 12.95(1H, s).

実施例 B-12. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (3-ジエチルアミノプロピル)アミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.13(3H, d, J = 6 Hz), 1.25(6H, trip, J = 6.9 Hz), 2.06(2H, bs),

2.94(6H, bs), 3.58(3H, s), 3.58–3.67(2H, m), 4.13(2H, s), 4.20(2H, s),  
6.99–7.05(2H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.96(1H, s), 8.65(1H, bs), 8.74(1H, bs),  
8.99(1H, d, J = 2.1 Hz), 13.15(1H, bs).

実施例 B-13. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)  
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (3-ジメチルアミノプロピル)アミド

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.96–2.00(2H, m), 2.51(6H, s), 2.71–2.75(2H, m), 3.56–3.60(2H,  
m), 3.58(3H, s), 4.13(2H, s), 4.20(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.15–7.20(2H, m),  
7.96(1H, m), 8.67(1H, bs), 8.70(1H, s), 8.99(1H, d, J = 2.1 Hz), 13.30(1H, bs).

実施例 B-14. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)  
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-エトキシエチル)アミド

融点: 175–177°C

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として

計算値 (%): C, 60.52; H, 5.52; F, 4.16; N, 12.27.

分析値 (%): C, 60.59; H, 5.38; F, 3.93; N, 12.17.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 3.56–3.62(5H, m), 3.64–3.73(4H, m),  
4.14(2H, s), 4.20(2H, s), 6.99–7.04(2H, m), 7.15–7.22(2H, m), 7.95(1H, s),  
8.12(1H, m), 8.64(1H, s), 9.00(1H, s), 13.26(1H, s).

実施例 B-15. 3-[[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)  
[1,6]ナフチリジン-7-カルボニル]アミノ]プロピオン酸メチル

融点: 168–170°C

元素分析: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>として

計算値 (%): C, 58.72; H, 4.93; F, 4.04; N, 11.91.

分析値 (%): C, 58.56; H, 4.83; F, 3.90; N, 11.80.

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.72(2H, t, J=6.2Hz), 3.74–3.81(5H, m), 4.13(2H, s), 4.21(2H, s),  
6.99–7.05(2H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.93(1H, s), 8.22(1H, m), 8.63(1H, s),  
9.00(1H, s), 13.18(1H, s).

実施例 B-16. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシアセチルアミノ)  
[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)メチルアミド



融点: 66–68°C

元素分析:  $C_{23}H_{23}FN_4O_6$  として

計算値 (%): C, 58.72; H, 4.93; F, 4.04; N, 11.92.

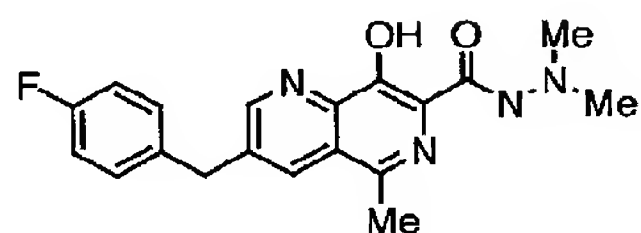
分析値 (%): C, 58.56; H, 4.83; F, 3.90; N, 11.80.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.36(6H, s), 3.55(3H, s), 3.72(2H, t,  $J=5.2$ Hz), 4.11(2H, s), 4.20(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.92(1H, s), 8.66(1H, bs), 8.98(1H, s).

実施例B-17

実施例B-2の方法に準じて、化合物B-17を合成した.

[化20]



B-17

実施例B-17. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メチル[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N',N'-ジメチルヒドラジド

融点: 137–139°C

元素分析:  $C_{19}H_{19}FN_4O_2$  として

計算値 (%): C, 64.40; H, 5.40; F, 5.36; N, 15.81.

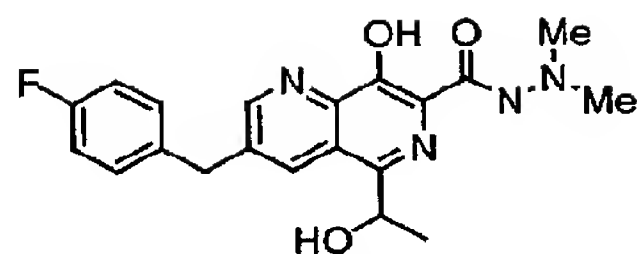
分析値 (%): C, 64.14; H, 5.30; F, 5.24; N, 15.51.

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.76(3H, s), 2.80(6H, s), 4.22(2H, s), 7.01–7.06(2H, m), 7.16–7.21(2H, m), 8.03(1H, m), 8.80(1H, bs), 9.02(1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 12.91(1H, bs).

実施例B-18

実施例B-3の方法に準じて、化合物B-18を合成した.

[化21]



B-18

実施例B-18. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N',N'-ジメチルヒドРАЗド

融点: 114-116°C

元素分析:  $C_{20}H_{21}FN_4O_3 \cdot 0.9H_2O$  として

計算値 (%): C, 59.96; H, 5.74; F, 4.74; N, 13.99.

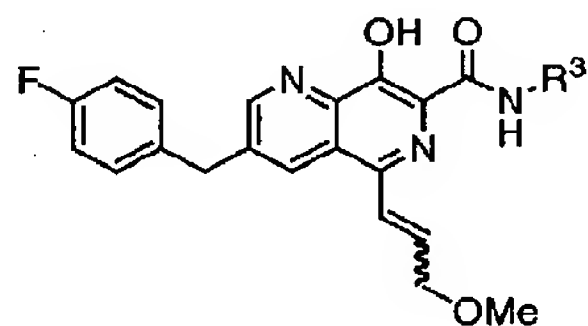
分析値 (%): C, 60.05; H, 5.68; F, 4.94; N, 13.70.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57(3H, d, J = 6.3 Hz), 2.82(6H, s), 3.59(1H, bs), 4.22(2H, s), 5.39(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.01-7.07(2H, m), 7.16-7.20(2H, m), 8.04(1H, s), 8.57(1H, bs), 9.04(1H, s), 13.16(1H, bs).

実施例B-19 ~ B-20

実施例B-4の方法に準じて、化合物B-19~20を合成した。

[化22]



B-19: R<sup>3</sup> = NMe<sub>2</sub>

B-20: R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>

実施例B-19. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシプロペニル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 N',N'-ジメチルヒドРАЗド

融点: 115-116°C

元素分析:  $C_{22}H_{23}FN_4O_3$  として

計算値 (%): C, 64.38; H, 5.65; F, 4.63; N, 13.65.

分析値 (%): C, 64.23; H, 5.65; F, 4.35; N, 13.34.

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.82(6H, s), 3.49(3H, s), 4.21(2H, s), 4.24(1H, d, J = 1.8 Hz), 4.26(1H, d, J = 1.8 Hz), 6.86-6.94(1H, m), 7.00-7.06(2H, m), 7.15-7.25(3H, m),

8.24(1H, d, J = 1.84 Hz), 8.77(1H, bs), 9.01(1H, d, J = 1.8 Hz), 13.07(1H, bs).

実施例B-20. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-メトキシプロペニル)[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド塩酸塩一水和物

融点: 156-158°C

元素分析:  $C_{24}H_{27}FN_4O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ として

計算値 (%): C, 58.47; H, 6.13; Cl, 7.19; F, 3.85; N, 11.37.

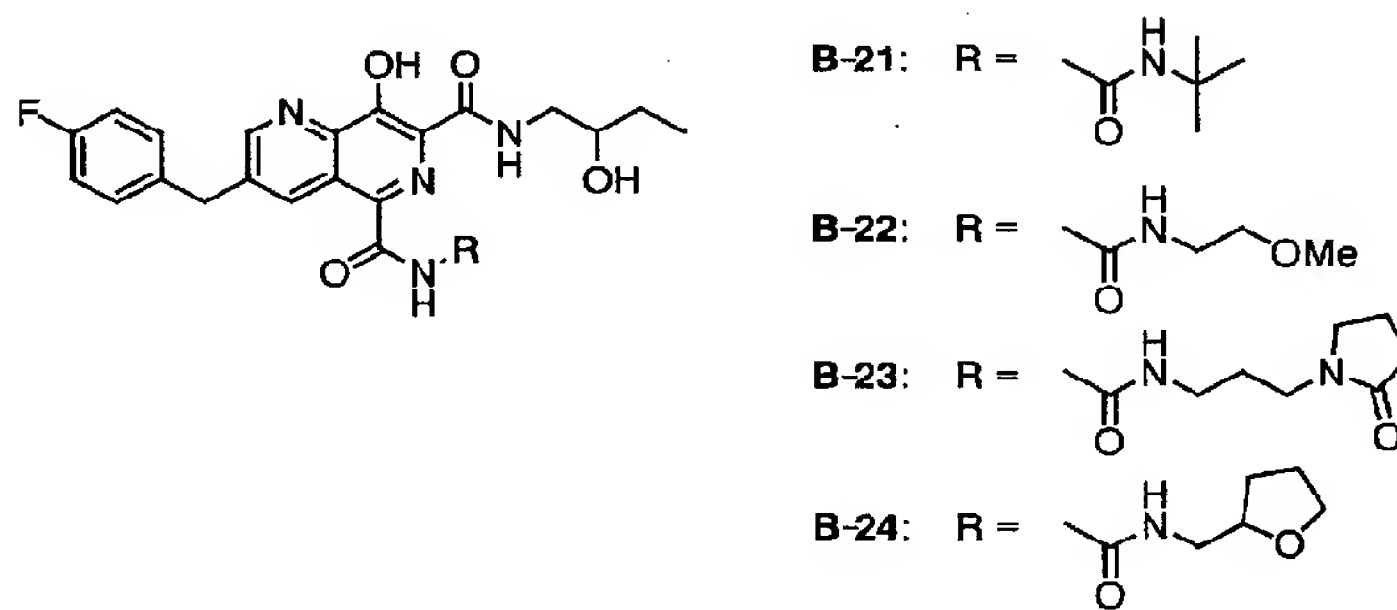
分析値 (%): C, 58.39; H, 6.16; Cl, 7.22; F, 3.99; N, 11.36.

NMR (d6-DMSO)  $\delta$ : 2.85(6H, s), 3.38(3H, s), 3.74-3.76(2H, m), 4.23-4.27(4H, m), 7.13-7.18(2H, m), 7.30-7.52(4H, m), 8.79(1H, s), 9.07(1H, m), 9.32-9.36(1H, m), 9.80(1H, bs), 13.35(1H, bs).

実施例B-21〜B-24

実施例A-4の方法に準じて、化合物B-21〜B-24を合成した.

[化23]



実施例B-21. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-ジカルボン酸 5-tert-ブチルアミド 7-[(2-ヒドロキシブチル)アミド]

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05(3H, t, J=7.5Hz), 1.53(9H, s), 1.58-1.74(2H, m), 3.30-3.40(1H, m), 3.79-3.90(2H, m), 4.20(2H, s), 6.96-7.04(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.52(1H, s), 8.13-8.17(1H, m), 8.98(1H, d, J=2.2Hz), 9.78(1H, d, J=2.2Hz), 13.59(1H, br s).

実施例B-22. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-ジカルボン酸 7-[(2-ヒドロキシブチル)アミド] 5-[(2-メトキシエチル)アミド]

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05(3H, d, J=7.5Hz), 1.54-1.70(2H, m), 3.33-3.42(1H, m),

3.42(3H, s), 3.60–3.64(2H, m), 3.66–3.72(2H, m), 3.76–3.91(2H, m), 4.19(2H, s),  
6.97–7.04(2H, m), 7.16–7.21(2H, m), 8.05–8.11(1H, m), 8.29–8.36(1H, m),  
8.98(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, d, J=2.1Hz), 13.69(1H, br s).

実施例B-23. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-ジカルボ  
ン酸 7-[(2-ヒドロキシブチル)アミド] 5-{[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]アミ  
ド}

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.03(3H, d, J=7.4Hz), 1.54–1.64(2H, m), 1.78–1.86(2H, m),  
2.08–2.19(2H, m), 2.53–2.56(2H, m), 3.33–3.56(7H, m), 3.73–3.85(2H, m),  
4.20(2H, s), 6.95–7.04(2H, m), 7.17–7.22(2H, m), 9.00(1H, d, J=2.1Hz),  
9.04–9.11(1H, m), 9.19(1H, t, J=6.3Hz), 9.94(1H, d, J=2.1Hz), 14.03(1H, s).

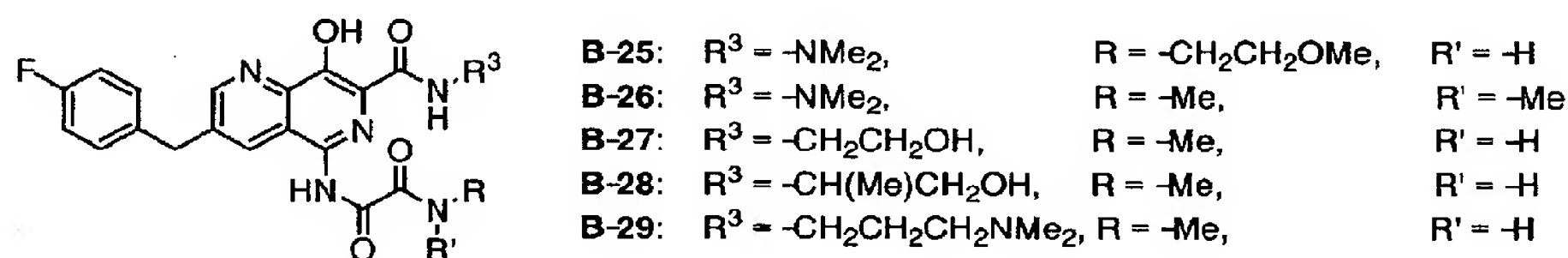
実施例B-24. 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5,7-ジカルボ  
ン酸 7-[(2-ヒドロキシブチル)アミド] 5-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミド]

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05(3H, t, J=7.5Hz), 1.56–1.72(2H, m), 1.90–2.01(3H, m),  
2.01–2.18(1H, m), 3.31–3.43(2H, m), 3.76–3.98(5H, m), 4.09–4.20(1H, m),  
4.20(2H, s), 6.97–7.04(2H, m), 7.16–7.22(2H, m), 8.11–8.18(1H, m), 8.41(1H, br  
s), 8.99(1H, d, J=2.0Hz), 9.73(1H, s), 13.67(1H, br s).

実施例B-25～B-29

実施例A-3の方法に準じて、化合物B-25～B-29を合成した。

[化24]



実施例B-25. N-[7-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)  
)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-(2-メトキシエチル)オギザルアミド

融点: 167–169°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.79(6H, s), 3.43(3H, s), 3.55–3.67(4H, m), 4.21(2H, s),  
6.99–7.06(2H, m), 7.15–7.20(2H, m), 7.74–7.80(1H, m), 7.94(1H, d, J=1.4Hz),  
8.52(1H, br s), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 9.63(1H, s), 13.08(1H, br s).

実施例B-26. N-[7-(N',ジメチルヒドラジノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N',N'-ジメチルオギザルアミド

融点:125-128°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.78(6H, s), 3.13(3H, s), 3.43(3H, s), 4.21(2H, s), 6.98-7.06(2H, m), 7.15-7.21(2H, m), 7.88(1H, s), 8.56(1H, br s), 9.04(1H, d, J=2.0Hz), 9.66(1H, br s), 13.07(1H, br s).

実施例B-27. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド

融点:136-137°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.02(3H, d, J=5.2Hz), 3.65-3.71(2H, m), 3.87-3.93(2H, m), 4.19(2H, s), 6.98-7.05(2H, m), 7.13-7.19(2H, m), 7.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.92(1H, s), 8.17-8.23(1H, m), 9.01(1H, d, J=2.0Hz), 13.19(1H, s).

実施例B-28. N-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチルカルバモイル)[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド

融点:131-133°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36(3H, d, J=6.7Hz), 3.03(3H, d, J=5.2Hz), 3.71(1H, dd, J=11.1, 5.9Hz), 3.84(1H, dd, J=11.1, 3.8Hz), 4.19(2H, s), 4.26-4.35(1H, m), 6.98-7.06(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 7.49(1H, d, J=5.2Hz), 7.92(1H, d, J=2.0Hz), 9.02(1H, d, J=2.0Hz), 9.65(1H, s), 13.21(1H, s).

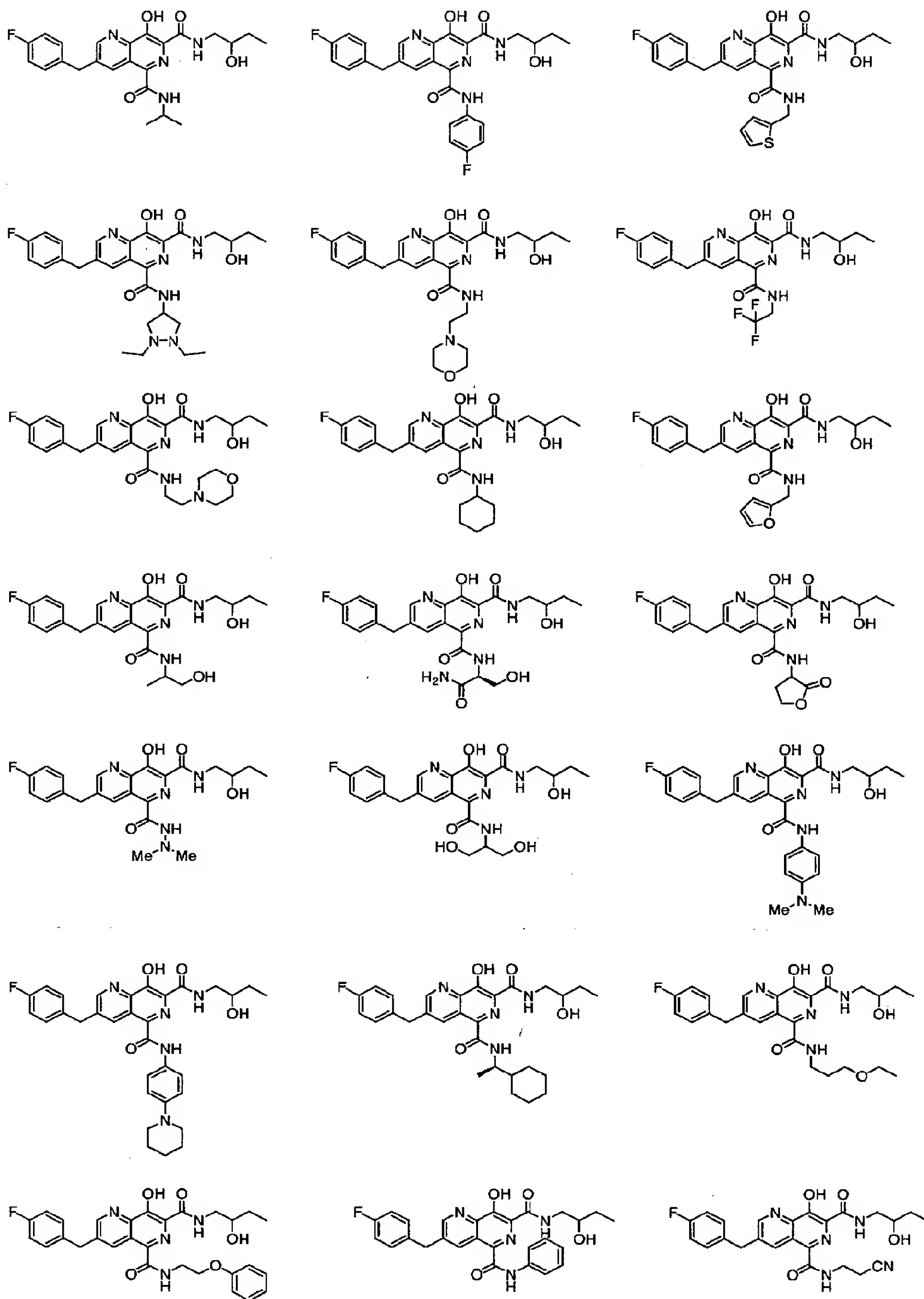
実施例B-29. N-[7-(3-ジメチルアミノプロピルカルバモイル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ[1,6]ナフチリジン-5-イル]-N'-メチルオギザルアミド

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.83(2H, m), 2.33(6H, s), 2.49-2.55(2H, m), 3.03(3H, d, J=5.2Hz), 3.54-3.63(2H, m), 4.19(2H, s), 6.98-7.05(2H, m), 7.13-7.19(2H, m), 7.49(1H, br s), 7.94(1H, s), 8.86(1H, br s), 9.02(1H, s), 9.62(1H, br s), 13.52(1H, br s).

実施例 B-30

以下の化合物を合成した。

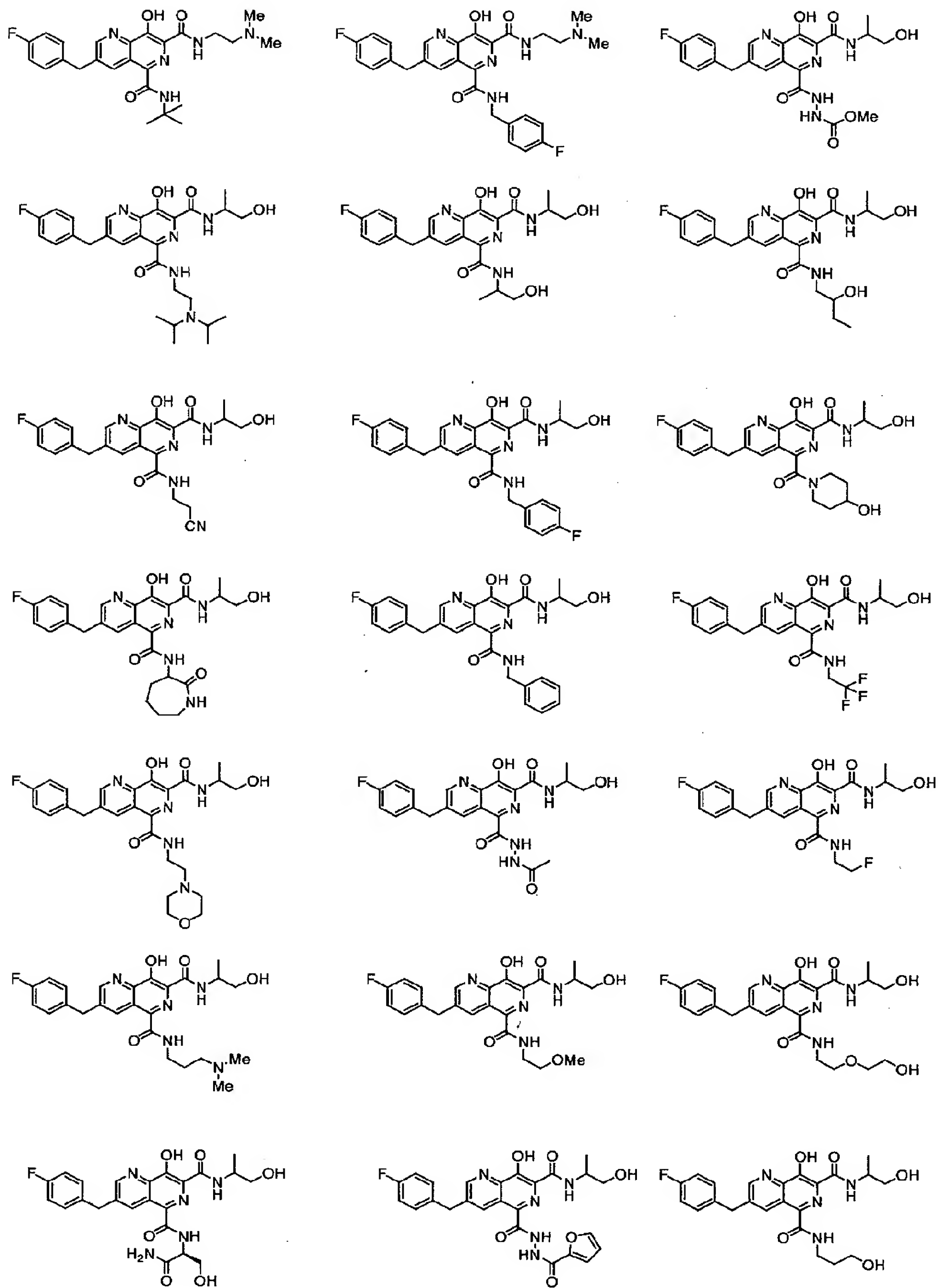
[化25]



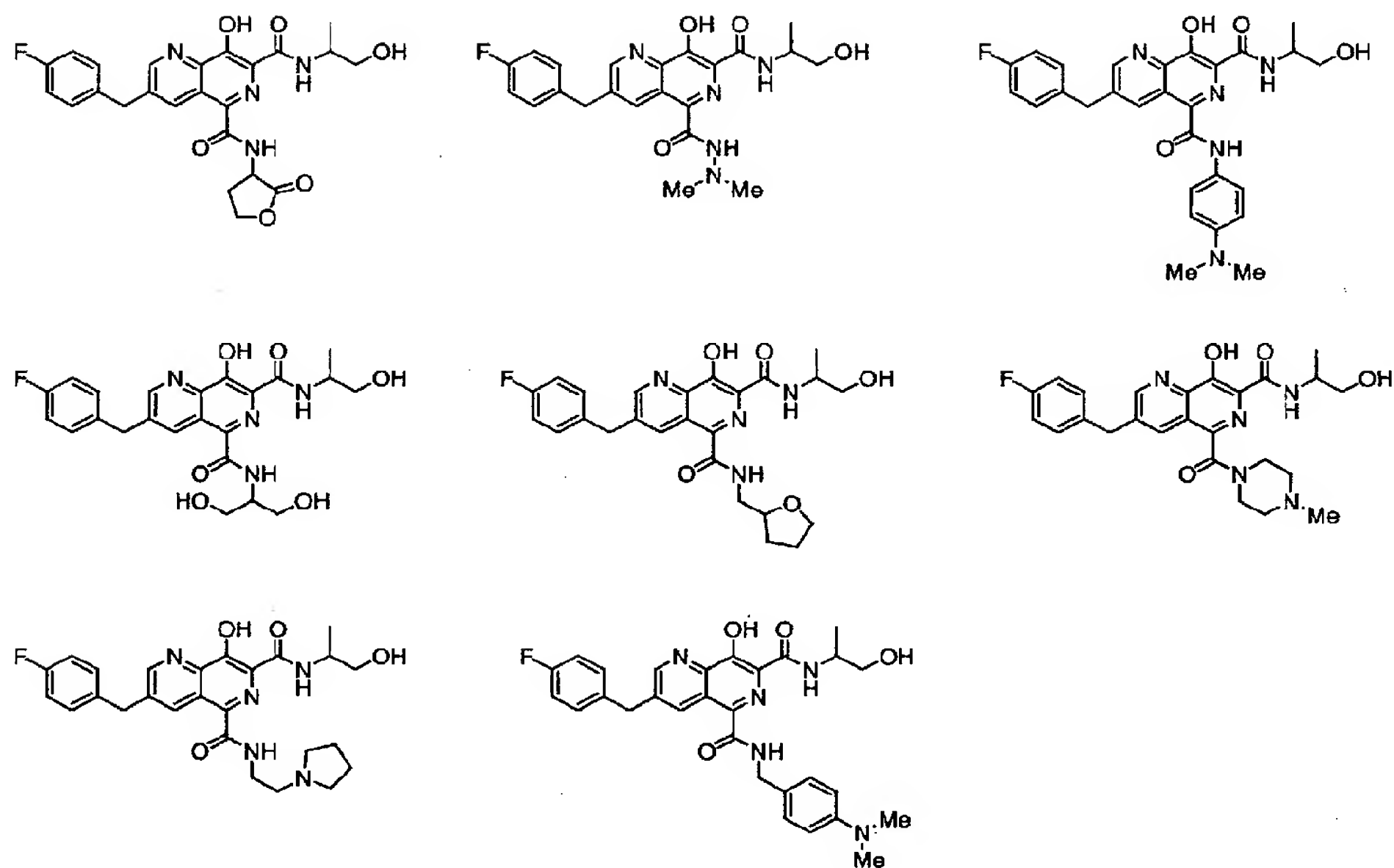
[化26]







[化28]



### 試験例1

インテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

#### (1) DNA溶液の調製

WO2004/024693号の試験例1に記載の方法と同一の方法で、基質DNA溶液(2 pmol/ $\mu$ l) およびターゲットDNA溶液(5 pmol/ $\mu$ l)を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。基質DNAとターゲットDNAの各配列は、同試験例に記載の通りである。

#### (2) 阻害率(IC<sub>50</sub> 値)の測定

Streptavidin (Vector Laboratories社製)を0.1M炭酸バッファー液(組成: 90 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>)に溶かし、濃度を40  $\mu$ g/mlにした。この溶液、各50  $\mu$ lをイムノプレート(NUNC社製)のウェルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウェルをリン酸バッファー(組成: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.14 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)で2回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300  $\mu$ lを加え、30 分間ブロッキングした。さらに各ウェルをリン酸バッファーで2回洗浄後、基質DNA溶液(2 pmol/ $\mu$ l) 50  $\mu$ lを加え、振盪下、室温で30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで2回、次いで蒸留水で1回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウェルに、バッファー(組成: 150 mM MOPS (pH7.2),

75 mM  $\text{MnCl}_2$ , 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500  $\mu\text{g/ml}$  bovine serum albumin -fraction V) 12  $\mu\text{l}$ 、蒸留水39  $\mu\text{l}$ から調製した反応溶液51  $\mu\text{l}$ を加えた。次にインテグラーゼ溶液(30 pmol) 9  $\mu\text{l}$ を加え、良く混合した。ネガティブコントロール(NC)としてのウエルには、希釈液(組成: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea) 9mlを加えプレートミキサーを用いて良く混合した。

プレートを30 °Cで60分インキュベート後、反応液を捨て、250  $\mu\text{l}$ の洗浄バッファー(組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500  $\mu\text{g/ml}$  bovine serum albumin -fraction V) で3回洗浄した。

次に各ウエルにバッファー(組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM  $\text{MgCl}_2$ , 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500  $\mu\text{g/ml}$  bovine serum albumin -fraction V) 12  $\mu\text{l}$ 、蒸留水41  $\mu\text{l}$ から調製した反応溶液53  $\mu\text{l}$ を加える。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液6  $\mu\text{l}$ を加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6  $\mu\text{l}$ を加え、プレートミキサーを用いてよく混合する。プレートを30 °Cで30分インキュベート後、ターゲットDNA (5 pmol/ $\mu\text{l}$ ) 1  $\mu\text{l}$ を加え、プレートミキサーを用いてよく混合した。

各プレートを30 °Cで10分間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで2回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体(ヒツジFabフラグメント: ベーリンガー社製)を抗体希釈液で2000倍に希釈して100  $\mu\text{l}$ 加え、30 °Cで1時間結合させた後、0.05 % Tween20を含むリン酸バッファーで2回、リン酸バッファーで1回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー(組成: 10 mMパラニトロフェニルホスフェート(Vector Laboratories社製), 5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 100 mM NaCl, 100 mM Tris-塩酸(pH 9.5))を150 ml加えて30 °Cで2時間反応させ、1N NaOH溶液50  $\mu\text{l}$ を加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度(OD405nm)を測定し、以下の計算式に従い阻害率( $\text{IC}_{50}$ )を求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = 100[1 - \{(\text{C abs.} - \text{NC abs.}) / (\text{PC abs.} - \text{NC abs.})\}]$$

C abs.; 化合物のウエルの吸光度

NC abs.: NCの吸光度

PC abs.:PCの吸光度

## 試験例2

HIV細胞増殖阻害活性を以下に示すアッセイ法で測定する。

(1) HIV(HTLV-III<sub>B</sub>株)持続感染ヒトT細胞株Molt-4 clone8を、10%牛胎児血清添加 RPMI-1640培地で培養し、上清を濾過してウイルスの力価を測定し、-80℃で保存した。一方、各抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質を上記の培養培地で所定の濃度になるように希釈し、96ウェルマイクロプレートに50  $\mu$ lずつ分注した。ついで、MT-4細胞浮遊液を100  $\mu$ l( $3.5 \times 10^4$ 細胞)ずつを分注し、更に上記HIV含有上清を上記の培養培地で希釈したものを50  $\mu$ l(60pfu(plaque forming unit))ずつ加えた。

(2) 炭酸ガス培養器内で37℃で4日間培養した後、すべてのウェルに3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド(MTT)5mg/ml)、PBSを30  $\mu$ lずつ加え、更に1時間培養した。このとき、生存する細胞はMTTを還元してフォルマザンを析出するので、すべてのウェルから細胞上清を150  $\mu$ lずつ取り除き、代わりに150  $\mu$ lの溶解液(10%トリトンX-100および0.4%(v/v)HCl添加イソプロパノール)を加え、プレートミキサーで振とうしてフォルマザンを溶出した。フォルマザンをマイクロリーダーを用いてOD 560nmと690nm(参照波長)で測定し、結果を被対照と比較した。ウイルスによる細胞障害を50%抑制する化合物濃度をEC<sub>50</sub>とした。

上記試験結果を以下に示す。

[表8]

実施例（化合物番号）	試験例 1 (IC <sub>50</sub> , $\mu$ g/ml)
A-1	0.0024
A-2	0.019
A-3	0.019
A-5	0.0045
A-6	0.0056
A-9	0.060
A-10	0.068
B-1	0.011
B-2	0.0074
B-3	0.0068
B-4	0.0048
B-5	0.018
B-6	0.072
B-7	0.015
B-8	0.012
B-9	0.017
B-10	0.022
B-11	0.024
B-12	0.079
B-13	0.033
B-14	0.022
B-15	0.021
B-16	0.026
B-17	0.006
B-18	0.017
B-19	0.0046
B-20	0.017
B-21	0.0084
B-22	0.017
B-23	0.019
B-24	0.015
B-25	0.019
B-26	0.018
B-27	0.018
B-28	0.021
B-29	0.025

## [0022] 製剤例

「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

## (製剤例1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

用量

(mg/カプセル)

活性成分

250



67

デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

## (製剤例2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

## (製剤例3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

	重量
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	74. 00
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

## (製剤例4)

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg

ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	1mg
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

(製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

(製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

## (製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する:

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

## (製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する:

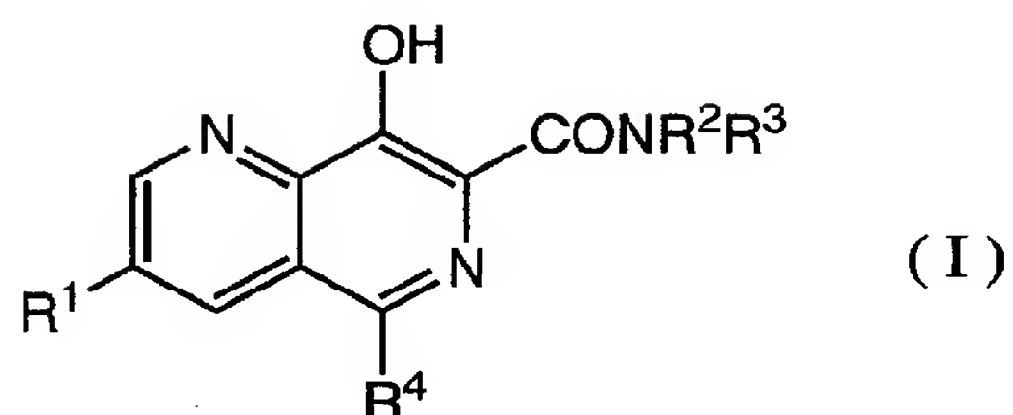
活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

## 請求の範囲

[1] 式:

[化1]



(式中、

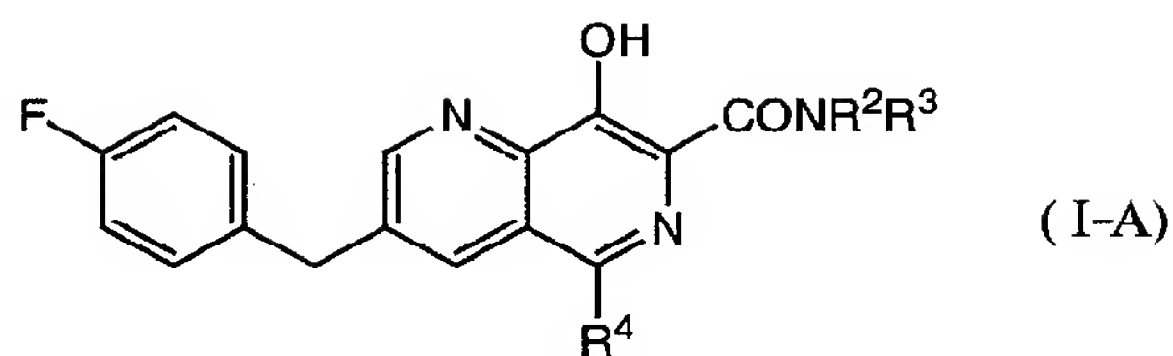
R<sup>1</sup>は、置換されていてもよいアルキル；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルコキシ(但し、「置換されていてもよい」に係る各置換基は非環式基である)；

R<sup>4</sup>は、水素、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアミノ(但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、および「置換されていてもよいアミノ」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールである；)

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物(但し、以下の表1に記載の化合物(I-A)を除く)。

[表1]



化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
20	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H
27	H	Me	NHMs
28	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHMs
29	H	i-Pr	NHMs
85	Me	Me	H
86	H	NHMe	H
87	H	NMe <sub>2</sub>	H
88	H	OMe	H
89	H	H	H
90	H	Me	H
91	H	Et	H
92	H	i-Pr	H
126	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H
160	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> OMe
161	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
162	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
163	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOOEt
164	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe
165	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	NHCO-thiophene
180	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	Ph-CH <sub>2</sub> OH
181	H	NMe <sub>2</sub>	Ph-CH <sub>2</sub> OH

(Me = メチル ; i-Pr = イソプロピル ; Et = エチル ; Ms = メタンスルホニル ; thiophene = チオフェン ; Ph = フェニル)

- [2] R<sup>1</sup>がp-フルオロベンジルである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [3] R<sup>2</sup>が水素; R<sup>3</sup>が置換されていてもよいアルキル(置換基: 低級アルコキシ、低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、または低級アルコキシカルボニル)、または置換されていてもよいアミノ(置換基: 低級アルキル)である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [4] R<sup>2</sup>が水素; R<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(i-Pr)、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(i-Pr)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Et)<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、CH(CH<sub>3</sub>)COOCH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>ある、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[5]  $R^4$ が置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルバモイル(但し、アミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成してもよい)、置換されていてもよいホルミルアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[6]  $R^4$ において、

「置換されていてもよいカルボキシ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノ低級アルキル、または置換されていてもよい複素環式基であり；

「置換されていてもよいホルミルアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいカルバモイルであり；

「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基が、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキル(置換基:ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい低級アルコキシ、カルバモイル、アリールオキシ)、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよい複素環式基低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルキニルであり；

「置換されていてもよいアミノ」における置換基が、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよいカルバモイル低級アルキルであり；

「置換されていてもよいアルキル」または「置換されていてもよいアルケニル」における置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、置換されていてもよい複素環式基、置換されてい

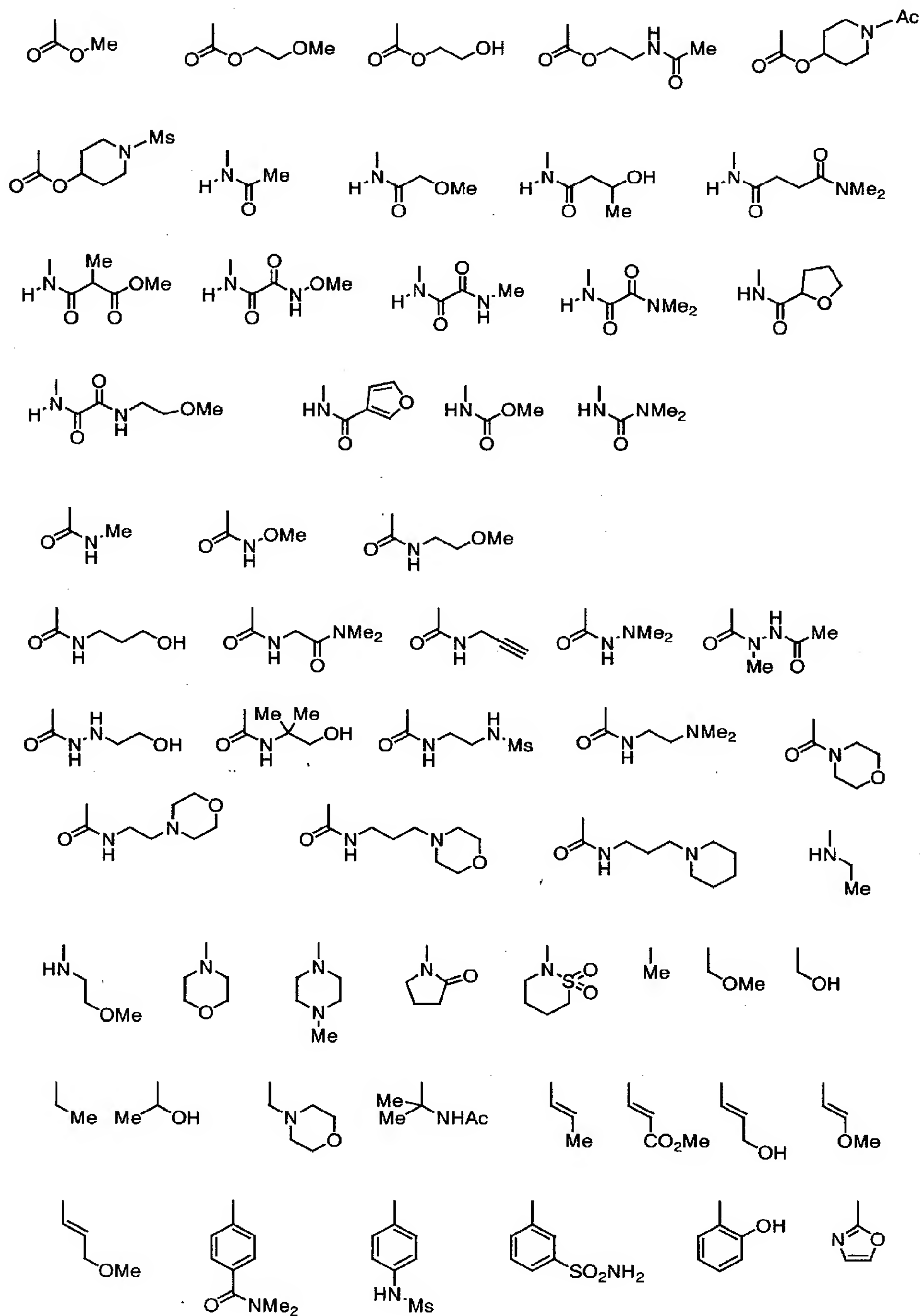


てもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、または置換されていてもよいカルボキシであり；

「置換されていてもよいアリール」または「置換されていてもよいヘテロアリール」における置換基が、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよいカルバモイル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいカルボキシ、置換されていてもよいカルボキシアルキル、置換されていてもよいサルファモイル、または置換されていてもよいサルファモイルアルキルである（但し、「置換されていてもよいホルミルアミノ」、「置換されていてもよいアミノ」または「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ上の置換基は、隣接するN原子と一緒にあって、置換されていてもよいN原子含有複素環を形成していてもよい）、請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [7]  $R^4$ が以下に示される基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化2]



(式中、Meはメチル;Acはアセチル;Msはメタンスルホニルを表わす)

- [8]  $R^1$ がp-フルオロベンジル; $R^4$ が請求項5記載の基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [9]  $R^1$ がp-フルオロベンジル; $R^4$ が請求項7記載の基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [10]  $R^1$ がp-フルオロベンジル; $R^2$ が水素; $R^3$ が $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; $R^4$ が請求項7記載の基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [11] 請求項1〜10のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。
- [12] HIVインテグラーゼ阻害剤である請求項11記載の医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001454

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4375, 31/5377, 31/541, A61P31/12, 31/18, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4375, 31/5377, 31/541

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2004/024693 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 25 March, 2004 (25.03.04), Full text (Family: none)	1-12
A	WO 2002/030931 A2 (MERCK & CO., INC.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text & CA 2425440 A & EP 1326865 A2 & JP 2004-511483 A & US 2003/055071 A1	1-12
A	JP 2002-505660 A (Pharmacia & Upjohn Co.), 19 February, 2002 (19.02.02), Full text & WO 1998/011073 A1 & EP 927164 A1 & US 6211376 B1 & US 6252080 B1 & US 6310211 B1 & CA 2262786 A	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 March, 2005 (16.03.05)

Date of mailing of the international search report  
05 April, 2005 (05.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4375, 31/5377, 31/541, A61P31/12, 31/18, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4375, 31/5377, 31/541

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 2004/024693 A1 (塩野義製薬株式会社) 2004. 03. 25, 全文 (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2002/030931 A2 (MERCK & CO., INC) 2002. 04. 18, 全文 & CA 2425440 A & EP 1326865 A2 & JP 2004-511483 A & US 2003/ 055071 A1	1-12
A	JP 2002-505660 A (ファルマシア・アント・アップ・ジョン・カンパニー) 2002. 02. 19, 全文 & WO 1998/011073 A1 & EP 927164 A1 & US 6211376 B1 & US 6252 080 B1 & US6310211 B1 & CA 2262786 A	1-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 03. 2005

国際調査報告の発送日

05. 4. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

關 政立

4 C

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452